

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 11 January 2001 (11.01.01)	
International application No.: PCT/JP00/04361	Applicant's or agent's file reference: JA334028
International filing date: 30 June 2000 (30.06.00)	Priority date: 01 July 1999 (01.07.99)
Applicant: MAKI, Masayoshi et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
17 October 2000 (17.10.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

BEST AVAILABLE COPY

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference JA334028	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/04361	International filing date (day/month/year) 30 June 2000 (30.06.00)	Priority date (day/month/year) 01 July 1999 (01.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/57, 9/70, 47/32		
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>1</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17 October 2000 (17.10.00)	Date of completion of this report 21 May 2001 (21.05.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04361

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages _____ 1-14 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____ 3-5 _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____ 1,2 _____, filed with the letter of _____ 18 January 2001 (18.01.2001)
- ☒ the drawings:
 pages _____ 1-3 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04361

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-5	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: JP, 11-1441, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.) 6 January 1999 (06.01.99)

The inventions set forth in Claims 1-5 are specified by the condition that "an amount of norethisterone that can be present in a base without crystal precipitation can be dissolved without the presence of hexylene glycol," and provide the advantage that "by the addition of norethisterone to a base that does not contain esters, their derivatives or salts, it is possible to prevent excessive dissolution in the base and obtain suitable permeability," etc.

On the other hand, document 1 describes a percutaneous preparation containing a styrene/isoprene/styrene block copolymer, softening agent, adhesive resin and hexylene glycol, and states that it also contains 0.5 to 10% by weight progesterone hormones such as norethisterone and the like (Claim 9). However, document 1 describes a percutaneous preparation in which the addition of hexylene glycol improves dissolution of the drug and percutaneous permeability, thus enabling accurate and reliable application to the patient of the expected amount of drug [Par. No. 0001], but it neither describes nor suggests using norethisterone without the presence of hexylene glycol.

Thus, the inventions set forth in Claims 1-5 appear to be novel and appear to involve an inventive step.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10/030015

531 Rec'd PCT/JP 31 DEC 2001

English Translation of the Amendment under Article 34 of the PCT**Written Amendment**

(Amendment under the Provision of Article 11 in JAPAN)

(Received on 18 January 2001)

To: Ms. Reeko Imamura, the Examiner of the JPO

1. Indication of International Application: PCT/JP00/04361

2. Applicant:

Name HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

Address 408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga

841-0017 JAPAN

Nationality JAPAN

Address JAPAN

3. Representative:

Name Norio Saeki, Patent Attorney (Reg. No. 10266)

Address 9th Floor, Taka-ai Building,

15-2 Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo

103-0027 JAPAN

4. Object to be Amended:

Claims 1 and 2

5. Content of the Amendment:

In claim 1 of page 15,

“comprising containing norethisterone dissolved in a base”

1005 020 10 11 1005 020 10 11

THIS PAGE BLANK (USPTO)

is amended to read

“comprising dissolving such an amount of norethisterone that can exist in a base without crystallization in the absence of hexylene glycol into a base”.

Claim 2 is amended to read

“The adhesive preparation for percutaneous absorption according to claim 1, wherein norethisterone is dissolved in the amount showing the releasing rate in water being not less than 30 % after 24 hours determined by the drug releasing test according to the cylinder method described in the USP Drug Release 〈724〉 Test under the following conditions:

Test solution	900 ml water;
Temperature of test solution	32.0 ± 0.5°C;
Distance from the lowest end of cylinder to the basal inner plane of vessel	25 ± 2 mm; and
Revolution of cylinder	50 rpm.”

6. List of the Document Attached:

Page 15 (Claims, Japanese Specification)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Claims Amended under Article 34 of the PCT

CLAIMS

1. (Amended) An adhesive preparation for percutaneous absorption comprising dissolving such an amount of norethisterone that can exist in a base without crystallization in the absence of hexylene glycol into a base of the adhesive preparation which contains a styrene-isoprene-styrene block copolymer.

2. (Amended) The adhesive preparation for percutaneous absorption according to claim 1, wherein norethisterone is dissolved in the amount showing the releasing rate in water being not less than 30 % after 24 hours determined by the drug releasing test according to the cylinder method described in the USP Drug Release 〈724〉 Test under the following conditions:

Test solution	900 ml water;
Temperature of test solution	32.0 ± 0.5°C;
Distance from the lowest end of cylinder to the basal inner plane of vessel	25 ± 2 mm; and
Revolution of cylinder	50 rpm.

3. The adhesive preparation for percutaneous absorption according to any of claims 1 - 2, wherein an amount of norethisterone to be dissolved is in the amount not more than 2 % by weight based on the whole base.

4. The adhesive preparation for percutaneous absorption according to any of claims 1 - 3, comprising further containing estradiol in an amount not more than 2 % by weight based on the whole base.

5. The adhesive preparation for percutaneous absorption according to any of

THIS PAGE BLANK (USPTO)

claims 1 – 4, wherein the adhesive preparation containing a styrene-isoprene-styrene block copolymer comprises 10 - 30 % by weight of a styrene-isoprene-styrene block copolymer, 10 - 60 % by weight of a softener and 20 - 60 % by weight of an adhesive resin based on the whole base.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**
published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:
17.04.2002 Bulletin 2002/16

(51) Int Cl.7: **A61K 31/57**, **A61K 9/70**,
A61K 47/32

(21) Application number: **00942427.6**

(86) International application number:
PCT/JP00/04361

(22) Date of filing: **30.06.2000**

(87) International publication number:
WO 01/01990 (11.01.2001 Gazette 2001/02)

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE

(30) Priority: **01.07.1999 JP 18741599**

(71) Applicant: **HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.**
INC.
Tosu-shi, Saga-ken 841-0017 (JP)

(72) Inventors:
• **MAKI, Masayoshi, Hisamitsu Pharm. Co. Inc.**
Tosu-shi, Saga 841-0017 (JP)
• **IKEURA, Yasuhiro, Hisamitsu Pharm. Co. Inc.**
Tosu-shi, Saga 841-0017 (JP)

(74) Representative: **Cresswell, Thomas Anthony**
J.A. KEMP & CO.
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5JJ (GB)

(54) **ADHESIVE PREPARATION FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION**

(57) An adhesive preparation for percutaneous absorption in which high drug permeability at a low drug concentration and satisfactory drug stability have been obtained by regulating the solubility of a drug in a base. The adhesive preparation comprises a base comprising

a styrene-isoprene-styrene block copolymer and norethisterone contained in the base. Preferably, the drug is dissolved in the base in an amount of up to 2 wt.% based on the whole base.

DescriptionTechnical Field

5 [0001] The present invention relates to an adhesive preparation for percutaneous absorption containing norethisterone dissolved in a base of the adhesive preparation which contains a styrene-isoprene-styrene block copolymer. Further, the present invention relates to an adhesive preparation for percutaneous absorption containing estradiol in a base in an amount of not more than 2 % by weight based on the whole base.

10 Background Art

[0002] In order to minimize an unnecessary metabolism of estradiol as well as to provide a therapeutic effect as a result of delivering a drug into blood effectively, trials for percutaneous administration have been performed. On the other hand, suppression of an adverse reaction of administered estradiol has also been tried by absorbing progestin percutaneously.

15 [0003] In JP-A-4-342532, a preparation for percutaneous absorption is proposed, which comprises, as main components, active ingredients comprising estradiol and progestin as well as an acrylic adhesive consisting of 2-ethylhexyl acrylate and N-vinyl-2-pyrrolidone as an adhesive. However, this preparation for percutaneous absorption has disadvantages because the acrylic adhesive shows a low drug releasability as well as too strong irritation to the skin to be used for a long term continuous administration. In the indication of existence of patent JP-A-6-510279, a method for adjusting a saturated concentration of drug in a base by admixing a polymer having a different solubility parameter is proposed. However, this proposal has also a problem for a long term administration relating to the skin irritation due to use of an acrylate polymer as a polymer.

20 [0004] In addition, since norethisterone acetate generally admixed for percutaneous administration as a progestin has a higher compatibility with a base compared with norethisterone, a large amount of drug has to be admixed in the styrene-isoprene-styrene block copolymer base or the acrylic base in order to obtain a good permeability. Further, in order to obtain a therapeutically effective amount of permeation, a high concentration of norethisterone acetate should be admixed. Moreover, a large amount of drug is remained in a base of the adhesive preparation after applying to the skin. Consequently, it is less efficient in view of drug permeability and cost-effectiveness.

30

Disclosure of the Invention

[0005] In consideration of the above problems, an aspect of the present invention is to provide an adhesive preparation for percutaneous absorption intending:

35

- 1) a good percutaneous permeability of drug,
- 2) an effective use of drug in a base.

40 [0006] Further aspect of the present invention is to provide an adhesive preparation for percutaneous absorption, in which a therapeutically effective amount of drug can be correctly and securely released as well as less irritating to the skin after application of the adhesive preparation for percutaneous absorption to the skin of a patient.

[0007] As a result of an extensive study in order to solve the above problem, the present inventors found that a good skin permeability of drug and an efficient use of drug in a base could be achieved by admixing norethisterone except for the esters, the derivatives and the salts thereof to a progestin, focusing on a relationship between solubility of a drug in a base and a skin permeability of a drug. Further, the inventors found that estradiol as a estrogen could also be admixed to the above admixture. In addition, the inventors found that an adhesive preparation having a good drug permeability into the skin, a good stability of formulation and a less skin irritation could be obtained by using a styrene-isoprene-styrene block copolymer, a softener and an adhesive agent as base components of an adhesive preparation for percutaneous absorption, and completed the present invention.

50 [0008] The present invention relates to an adhesive preparation for percutaneous absorption containing norethisterone dissolved in a base of the adhesive preparation which contains a styrene-isoprene-styrene block copolymer. More particularly, the present invention relates to the above adhesive preparation for percutaneous absorption having not less than 30 % of releasing rate of norethisterone in water after 24 hours, determined by the drug releasing test (according to the cylinder method described in the USP Drug Release (724) Test), which is conducted under the conditions of 900 ml of water for test solution; temperature of test solution, $32.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$; distance from the lowest end of cylinder to the basal inner plane of vessel, 25 ± 2 mm; and rotation of cylinder, 50 rpm.

55 [0009] The present invention further relates to an adhesive preparation for percutaneous absorption comprising further containing estradiol in an amount not more than 2 % by weight based on the whole base.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Brief Description of Drawing

[0010] Fig. 1 shows the results of the releasing tests of estradiol (E2) on the adhesive preparation in Example 4 (▼), Comparative Example 1 (●) and Comparative Example 4 (■).

[0011] Fig. 2 shows the results of the releasing tests of norethisterone acetate (NETA) and norethisterone (NET) on the adhesive preparations in Example 4 (▼), Comparative Example 1 (●) and Comparative Example 4 (■).

[0012] Fig. 3 shows the results of the skin permeability tests of estradiol (slant lines), and norethisterone acetate (NETA) and norethisterone (NET) (dots) using hairless mice on the adhesive preparations in Example 4, Comparative Example 1, Comparative Example 2 and Comparative Example 5.

Best Mode for Carrying Out the Invention

[0013] The adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention is a preparation admixed with norethisterone except for the esters, the derivatives and the salts thereof, as a progestin of drug by dissolving in a base of the adhesive preparation. Further, an estrogen such as estradiol and other female sex hormones can be admixed, if necessary.

[0014] A high skin permeability, which could not be obtained by the conventional combination of a drug and a base, can be obtained at a low concentration of drug by a combination of norethisterone and base components containing a styrene-isoprene-styrene block copolymer (SIS) of the present invention.

[0015] Preferable amount of norethisterone to be admixed as a progestin used in the present invention is the amount at which norethisterone can exist in the base components in soluble state but not crystallized. In the present invention, a definition that the drug exist in soluble state in the base means a condition in which no crystallization of the drug is found in the base, and the drug can exist in any condition in the base so long as no crystallization is observed. A releasing rate of norethisterone in the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention increases in proportion to an increase in the concentration of norethisterone dissolved in the base components. However, since release of norethisterone decreases depending on an occurrence of crystallization, it is preferable to use at the concentration showing no crystallization.

[0016] A preferable amount of norethisterone to be dissolved in the present invention is in an amount not more than 2 % by weight, more preferably 0.1 - 2 % by weight.

[0017] Release of norethisterone of the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention is affected by the base component. Consequently, the solubility of norethisterone can be determined by the drug releasability test. Preferable drug releasing test is a method for determining releasing rate of drug to the water. For example, the releasing test includes a test in which a releasing rate to water is measured after 24 hours under the conditions of test solution, 900 ml; temperature of test solution, $32.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$; and rotation of cylinder, 50 rpm. An amount of norethisterone to be dissolved in the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention is the amount showing not less than 30 %, preferably not less than 40 % of releasing rate after 24 hours by this releasing test.

[0018] In the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention, drugs other than norethisterone can be admixed. Other drugs to be admixed include an estrogen such as estradiol and other female sex hormones. Particularly, since estradiol has similar physico-chemical properties to those of norethisterone, it can be admixed at any ratio depending upon the therapeutic objectives, preferably in amount of 0.1 - 2 % by weight based on the whole base. A ratio of estradiol to norethisterone to be admixed can be determined within the range that the values of estradiol and norethisterone acetate converted to norethisterone show permeabilities similar to those of the known adhesive preparation for percutaneous absorption of estradiol and norethisterone acetate.

[0019] An adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention uses a base containing a styrene-isoprene-styrene block copolymer (SIS). The base components preferably include a styrene-isoprene-styrene block copolymer, as well as softener and adhesive resin. Further, the base components of the present invention may include antioxidant, solubilizing agent and absorption enhancer if necessary, in addition to the above described base components.

[0020] A styrene-isoprene-styrene block copolymer includes styrene-isoprene-styrene block copolymer (Shell Chem. Corp., trade name: Califrex TR-1107; Califrex TR-1111), styrene-isoprene-styrene block copolymer (Nippon Synthetic Rubber Co. Ltd., trade name: JSR 5000, JSR 5100) and styrene-isoprene-styrene block copolymer (Nippon Zeon Co. Ltd., trade name: Quintac 3421). These polymers can be used in single or in combination of two or more types.

[0021] A softener includes liquid paraffin, polybutene, castor oil, cottonseed oil, palm oil, coconut oil and processed oil.

[0022] An adhesive resin includes alicyclic saturated hydrocarbon resin (e.g. Alcon P-100, trade name), rosin ester (e.g. KE-311; KE-100; super-ester S-100, trade name), hydrogen alicyclic hydrocarbon (e.g. Escollet 5300, trade name), terpene-based hydrogenated resin (e.g. Clearon P-105, trade name) and hydrogenated rosin ester (e.g. Foral 105,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

trade name).

[0023] The base components of the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention can further contain, if necessary, other additives in order to maintain adhesion, safety and stability of the base. Concretely, an inorganic filler such as zinc oxide, calcium carbonate, titanium dioxide and silica and a solubilizing agent such as crotamiton, polyisobutylene and dibutyl hydroxytoluene can be admixed properly in an appropriate amount.

[0024] Amounts of base components of the present invention to the whole base are as follows:

[0025] Styrene-isoprene-styrene block copolymer is 10 - 30 % by weight, preferably 13 - 27 % by weight, more preferably 15 - 25 % by weight; softener is 10 - 60 % by weight, preferably 12 - 55 % by weight, more preferably 15 - 50 % by weight; and adhesive resin is 20 - 60 % by weight, preferably 23 - 57 % by weight, more preferably 25 - 50 % by weight. These compounds can be combined at any ratio within these ranges.

[0026] If an amount of the styrene-isoprene-styrene block copolymer is less than the above ranges, cohesive force becomes insufficient, and if exceeds the ranges, it causes problems of poor adhesion as well as less flexibility of the preparation. If an amount of the softener is less than the above ranges, it causes problems of poor adhesion as well as less flexibility of the preparation, and if exceeds the ranges, cohesive force becomes insufficient. If an amount of the adhesive resin is less than the above ranges, it causes a trouble of poor adhesion, and if exceeds the ranges, it causes skin irritation such as comeous exfoliation at removal of the preparation from the skin.

[0027] In the base components of the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention, necessary amounts of other components in addition to the above components may be admixed to prepare a required dosage form. The dosage form of the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention is preferably plasters, particularly more preferably substantially anhydrous plasters.

[0028] The base containing drugs of the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention is preferably used by spreading on a support mean such as film. The film of the support mean in the present invention should have properties superior in barrier property in order to prevent leakage, volatility and adsorption of the drugs. Further, it is preferable to have a proper flexibility when the adhesive preparation for percutaneous absorption is applied on the skin. A material for the support mean is not specially limited, so long as it clears the above conditions. Concretely, it includes aluminum, ethylene-vinyl acetate copolymer or its saponified polymer, cellulose acetate, cellulose, nylon, polyester, polyethylene, poly(vinylidene chloride), polycarbonate, poly(vinyl alcohol) and polypropylene. These materials are processed to a film or, if necessary, to a laminate with paper or cloth or to a laminated film, as well as a film treated with vapor deposition of aluminum or silica to improve barrier property.

[0029] In the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention, a film for removal liner layer may be provided on the opposite side of the supporting mean. The film for removal liner layer should be able to block leakage and volatility of the drugs from the drug layer during storage of the adhesive preparation for percutaneous absorption. In addition, the removal liner layer has to be removable when it is used on a machine. A material for the removal liner layer is aluminum, cellulose, polyester, polyethylene and polypropylene, and if necessary, these films may be laminated. Further, the surface thereof may be treated with silicon or fluorocarbon, or known additives may be admixed with the liner material to adjust removability or barrier property. In order to make handling for removal easy, the removal liner may be provided with a tab for removal.

[0030] Subsequently, a process for manufacturing the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention will be explained. The adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention can be manufactured, for example, by dissolving all base components excluding drugs under heating, then adding drug components and mixing them homogeneously, and as occasion demands, spreading the mixture on the above described supporting mean followed by covering with a liner, then cutting into a desired form to obtain a product, or spreading the mixture on a film applied with a removal treatment, then transferring the mixture to a suitable supporting mean under a pressure to obtain a product. Alternatively, the adhesive preparation for percutaneous absorption can be manufactured by dissolving all components in an organic solvent such as hexane, toluene and ethyl acetate, then spreading the mixture on the above supporting mean, followed by covering with a liner after removing the organic solvent, then cutting into a desired form to obtain a product, or spreading the mixture on a film applied with a removal treatment, then transferring the mixture to a suitable supporting mean under a pressure after removing the solvent to obtain a product.

[0031] Hereinbelow, the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention will be explained in detail by illustrating examples and experimental examples but the present invention is not limited within these examples.

Examples

[0032] Numerical values in the examples and comparative examples are given by a percent by weight.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EP 1 197 212 A1

Example 1	
Styrene-isoprene-styrene block copolymer	10
Liquid paraffin	60
Adhesive agent (alicyclic saturated hydrocarbon resin, trade name: Alcon P-100)	20
Polyisobutylene	8.8
Dibutyl hydroxytoluene	1
Estradiol	0.1
Norethisterone	0.1

[0033] A preparation was manufactured in this formulation according to the above manufacturing method and a product was cut in a desired size to obtain a mixed preparation of estradiol and norethisterone.

Example 2	
Styrene-isoprene-styrene block copolymer	30
Liquid paraffin	10
Adhesive agent (rosin ester, trade name: KE-311)	35
Polyisobutylene	10
Crotamiton	10
Dibutyl hydroxytoluene	1
Estradiol	2
Norethisterone	2

[0034] A preparation was manufactured in this formulation according to the above manufacturing method and a product was cut in a desired size to obtain a mixed preparation of estradiol and norethisterone.

Example 3	
Styrene-isoprene-styrene block copolymer	20
Liquid paraffin	25
Adhesive agent (hydrogenated rosin ester, trade name: Foral 105)	30
Polyisobutylene	12
Crotamiton	10
Dibutyl hydroxytoluene	1
Estradiol	1.5
Norethisterone	0.5

[0035] A preparation was manufactured in this formulation according to the above manufacturing method and a product was cut in a desired size to obtain a mixed preparation of estradiol and norethisterone.

Example 4	
Styrene-isoprene-styrene block copolymer	25
Liquid paraffin	30
Adhesive agent (hydrogenated rosin ester, trade name: Foral 105)	25
Polyisobutylene	10
Crotamiton	8
Dibutyl hydroxytoluene	1
Estradiol	0.5
Norethisterone	0.5

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EP 1 197 212 A1

[0036] A preparation was manufactured in this formulation according to the above manufacturing method and a product was cut in a desired size to obtain a mixed preparation of estradiol and norethisterone.

5

10

15

Example 5	
Styrene-isoprene-styrene block copolymer	15
Liquid paraffin	15
Adhesive agent (hydrogenated rosin ester, trade name: Foral 105)	60
Polyisobutylene	6.6
Hexylene glycol	1
Dibutyl hydroxytoluene	1
Estradiol	0.7
Norethisterone	0.7

[0037] A preparation was manufactured in this formulation according to the above manufacturing method and a product was cut in a desired size to obtain a mixed preparation of estradiol and norethisterone.

20

25

30

Comparative Example 1	
Styrene-isoprene-styrene block copolymer	25
Liquid paraffin	30
Adhesive agent (hydrogenated rosin ester, trade name: Foral 105)	25
Polyisobutylene	10
Crotamiton	8
Dibutyl hydroxytoluene	1
Estradiol	0.5
Norethisterone acetate	0.5

[0038] A preparation was manufactured in this formulation according to the above manufacturing method and a product was cut in a desired size to obtain a mixed preparation of estradiol and norethisterone acetate.

35

40

45

Comparative Example 2	
Styrene-isoprene-styrene block copolymer	25
Liquid paraffin	24.5
Adhesive agent (hydrogenated rosin ester, trade name: Foral 105)	25
Polyisobutylene	10
Crotamiton	8
Dibutyl hydroxytoluene	1
Estradiol	0.5
Norethisterone acetate	6

[0039] A preparation was manufactured in this formulation according to the above manufacturing method and a product was cut in a desired size to obtain a mixed preparation of estradiol and norethisterone acetate.

50

55

Comparative Example 3	
Styrene-isoprene-styrene block copolymer	25
Liquid paraffin	25.5
Adhesive agent (hydrogenated rosin ester, trade name: Foral 105)	25
Polyisobutylene	10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(continued)

Comparative Example 3	
Crotamiton	8
Dibutyl hydroxytoluene	1
Estradiol	0.5
Norethisterone acetate	5

[0040] A preparation was manufactured in this formulation according to the above manufacturing method and a product was cut in a desired size to obtain a mixed preparation of estradiol and norethisterone acetate.

Comparative Example 4	
Styrene-isoprene-styrene block copolymer	30
Liquid paraffin	10
Adhesive agent (hydrogenated rosin ester, trade name: Foral 105)	35
Polyisobutylene	9
Crotamiton	10
Dibutyl hydroxytoluene	1
Estradiol	2.5
Norethisterone	2.5

[0041] A preparation was manufactured in this formulation according to the above manufacturing method and a product was cut in a desired size to obtain a mixed preparation of estradiol and norethisterone.

Comparative Example 5 (acrylate base)	
TS-620 (methyl acrylate - 2-ethylhexyl acrylate copolymer resin emulsion: Nippon Carbide Co., Ltd.)	91
Crotamiton	8
Estradiol	0.5
Norethisterone	0.5

[0042] A preparation was manufactured in this formulation according to the above manufacturing method and a product was cut in a desired size to obtain a mixed preparation of estradiol and norethisterone.

Experimental Example 1. Confirmation on solubility of drugs by crystallization

[0043] Appearances of crystals were observed on the test pieces obtained in Examples 1, 2, 3, 4 and 5, and also Comparative Examples 2, 3 and 4 at the initial time, after stored at 25°C for 6 months and after stored at 40°C for 6 months. Results are shown in Table 1.

Table 1

	Initial Time	After the storages for 6 months	
		25°C	40°C
Example 1	No Crystallization	No Crystallization	No Crystallization
Example 2	No Crystallization	No Crystallization	No Crystallization
Example 3	No Crystallization	No Crystallization	No Crystallization
Example 4	No Crystallization	No Crystallization	No Crystallization
Example 5	No Crystallization	No Crystallization	No Crystallization
Comparative Example 2	No Crystallization	Crystallized	Crystallized
Comparative Example 3	No Crystallization	No Crystallization	No Crystallization

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 1 (continued)

	Initial Time	After the storages for 6 months	
		25°C	40°C
Comparative Example 4	No Crystallization	Crystallized	Crystallized

[0044] Although crystallization was not observed at the initial time, but was observed after the storages at 25°C for 6 months and at 40°C for 6 months in Comparative Examples 2 and 4.

[0045] According to Comparative Example 2, it was found that admixing of norethisterone acetate should be in an amount less than 6 % by weight for preventing crystallization. Further, since the crystallization was also observed in Comparative Example 4, it was indicated that admixing of norethisterone should be in an amount not more than 2 % by weight for preventing crystallization.

[0046] In conclusion, it can be understood that if an amount of norethisterone admixed in the base is in an amount not more than 2 % by weight, norethisterone is completely dissolved in the base.

Experimental Example 2. (Releasing test)

[0047] Drug releasabilities were tested on the test pieces obtained in Example 4, Comparative Example 1 and Comparative Example 4 (after crystallization) according to the cylinder method described in the USP Drug Release (724) Test under the following conditions.

Test solution	900 ml water
Temperature of test solution	32.0 ± 0.5°C
Distance from the lowest end of cylinder to the basal inner plane of vessel	25 ± 2 mm
Rotation of cylinder	50 rpm

[0048] Test results of estradiol (E2) are shown in Fig. 1 and those of norethisterone acetate (NETA) in Comparative Example 1 and norethisterone (NET) in Comparative Example 4 are shown in Fig. 2, respectively. As a progestin, 0.5 % of norethisterone in Example 4 and 0.5 % of norethisterone acetate in Comparative Example 1 were admixed, respectively. In spite of the identical concentrations of the drugs were used in the tests, a good releasing rate of progestin after 24 hours showing 30 % or more could be obtained only with the test piece from Example 4. In Comparative Example 4, decreases in the releases of drugs caused by crystallizations of estradiol and norethisterone were observed.

Experimental Example 3. (Skin permeability test)

[0049] Dorsal skin permeability tests of hairless mice (7 weeks old, female) were conducted at 37°C using Franz's diffusion cell on the test pieces obtained in Example 4, Comparative Example 1, Comparative Example 2 and Comparative Example 5. After initiation of the test, a receptor solution was collected at certain times, and immediately thereafter, the receptor solution was supplemented, then an amount of the drug permeated to the collected receptor solution was assayed by means of high performance liquid chromatography. Numbers of samples in each test piece were 3 pieces, respectively.

[0050] Results are shown in Fig. 3. In Fig. 3, columns with slant lines show estradiol (E2) and those of dots show norethisterone (NET) or norethisterone acetate (NETA), respectively. With respect to Example 4 and Comparative Example 2, despite of the high concentration of progestin in Comparative Example 2, the skin permeabilities were in the equivalent level. In Comparative Example 1 wherein the progestin concentration was made equal to that in Example 4, the permeability of norethisterone acetate resulted in a considerably low level. The drugs in Comparative Example 5 using the acrylate base exhibited much lower drug permeability than the drugs in Example 4.

[0051] A distribution coefficient between a skin and a base is known as one of factors to determine a skin permeation rate of a drug. A high distribution coefficient can be obtained by enlarging the difference in solubility parameters between a drug and a base component. Consequently, it is necessary to select a base having a solubility parameter distant from the drug and to apply a drug having a solubility parameter close to the skin. In the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention, the superior results seemed to be obtained in the skin permeability test, since a high distribution coefficient could be obtained by combining with the base.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Industrial Applicability

[0052] The adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention has an effect showing a high skin permeability at a low drug concentration. In addition, as the result of using norethisterone except for the esters, the derivatives and the salts thereof, excess dissolving of the drug to a base can be prevented as well as maintaining proper permeability. Further, with the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention, programmed amounts of progestin and estrogen can be applied to a patient accurately and securely at the lower drug contents than in the conventional adhesive preparation for percutaneous absorption.

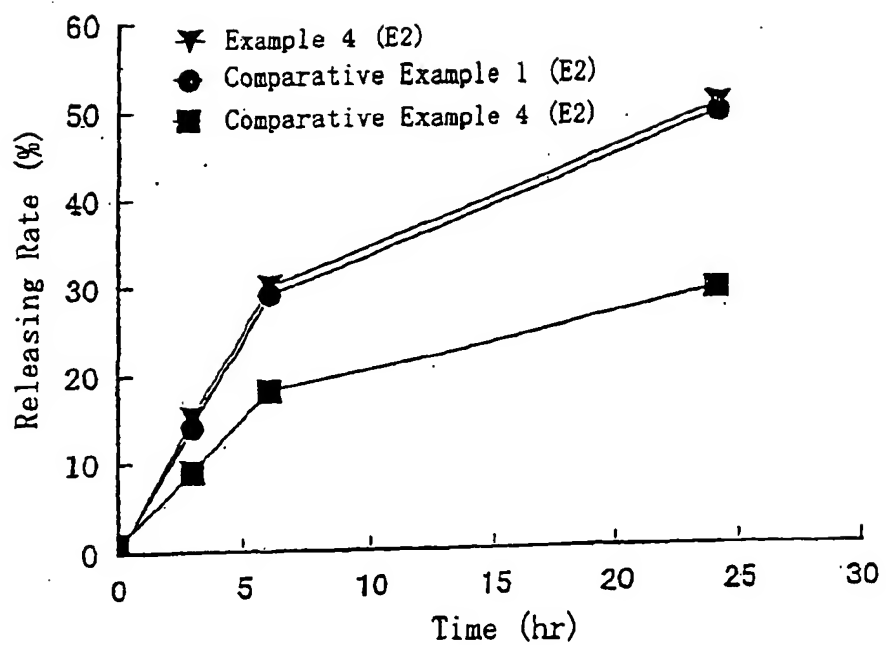
[0053] Moreover, since the adhesive preparation for percutaneous absorption of the present invention has a high degree of freedom in its composition, a proper design of dosage form in compliance with conditions can be made by considering its efficacy and stability.

Claims

1. An adhesive preparation for percutaneous absorption containing norethisterone dissolved in a base of the adhesive preparation which contains a styrene-isoprene-styrene block copolymer.
2. The adhesive preparation for percutaneous absorption according to claim 1, wherein an amount of norethisterone to be dissolved is the amount to show the releasing rate in water being not less than 30 % after 24 hours determined by the drug releasing test (according to the cylinder method described in the USP Drug Release (724) Test), which is conducted under the conditions of water for test solution, 900 ml; temperature of test solution, $32.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$; distance from the lowest end of cylinder to the basal inner plane of vessel 25 ± 2 mm; and rotation of cylinder, 50 rpm.
3. The adhesive preparation for percutaneous absorption according to any of claims 1 - 2, wherein an amount of norethisterone to be dissolved is in the amount not more than 2 % by weight based on the whole base.
4. The adhesive preparation for percutaneous absorption according to any of claims 1 - 3, comprising further containing estradiol in an amount not more than 2 % by weight based on the whole base.
5. The adhesive preparation for percutaneous absorption according to any of claims 1 - 4, wherein the adhesive preparation containing a styrene-isoprene-styrene block copolymer comprises 10 - 30 % by weight of a styrene-isoprene-styrene block copolymer, 10 - 60 % by weight of a softener and 20 - 60 % by weight of an adhesive resin based on the whole base.

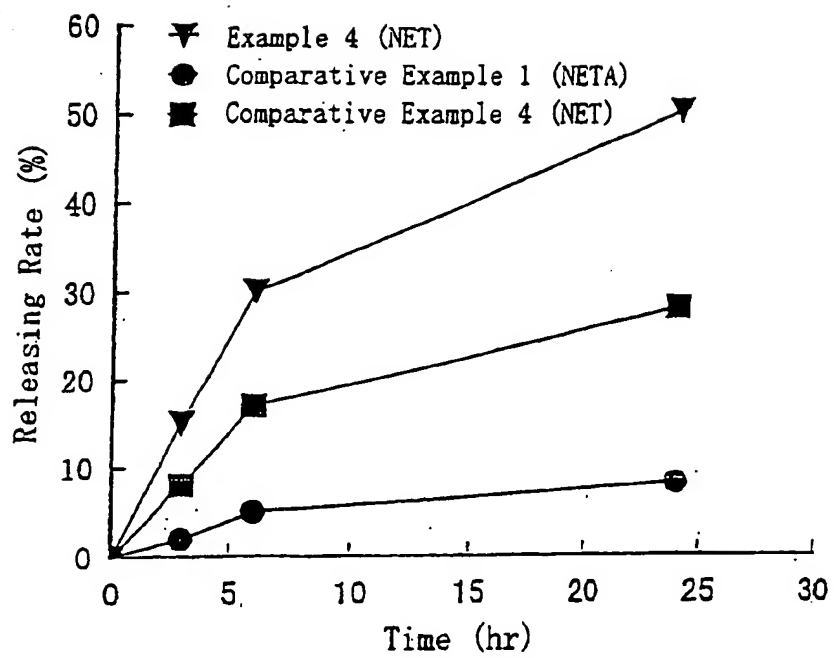
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 1



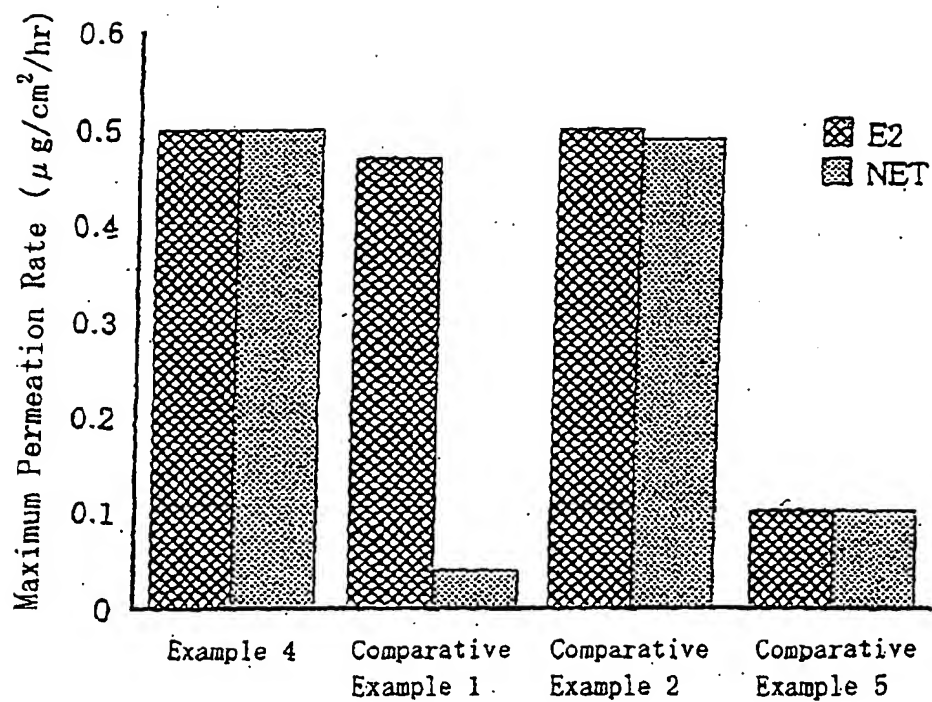
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 2



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 3



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K31/57, 9/70, 47/32		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61K31/57, 9/70, 47/32		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 11-1441, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 06 January, 1999 (06.01.99), (especially, Claims 1, 8, 9,) & WO, 98/46267, A1 & EP, 976405, A1	1-5
PX	JP, 2000-119195, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 25 April, 2000 (25.04.00) (Family: none) (especially, Claims 4, 8, 9,)	1-5
A	US, 5, 580,572, A (Laboratoires d'Hygiene et de Dietetique), 03 December, 1996 (03.12.96) & EP, 674901, A1 & JP, 7-330609, A	1-5
A	JP, 9-315957, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 09 December, 1997 (09.12.97) (Family: none)	1-5
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 September, 2000 (19.09.00)		Date of mailing of the international search report 03 October, 2000 (03.10.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年1月11日 (11.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/01990 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/57, 9/70, 47/32 Masayoshi) [JP/JP]. 池浦康弘 (IKEURA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04361
- (22) 国際出願日: 2000年6月30日 (30.06.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平11/187415 1999年7月1日 (01.07.1999) JP
- (74) 代理人: 佐伯憲生 (SAEKI, Norio); 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目15番2号 高愛ビル9階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): JP, KR, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 横正義 (MAKI, Masayoshi)
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ADHESIVE PREPARATION FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION

(54) 発明の名称: 経皮吸収貼付剤

(57) Abstract: An adhesive preparation for percutaneous absorption in which high drug permeability at a low drug concentration and satisfactory drug stability have been obtained by regulating the solubility of a drug in a base. The adhesive preparation comprises a base comprising a styrene/isoprene/styrene block copolymer and norethisterone contained in the base. Preferably, the drug is dissolved in the base in an amount of up to 2 wt.% based on the whole base.

(57) 要約:

本発明は、薬物と基剤の溶解性を調整することにより低い薬物濃度で高い薬物透過性及び良好な安定性が得られた経皮吸収貼付剤を提供する。

本発明は、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体からなる貼付剤の基剤中にノルエチステロンを溶解して含有させ、好ましくは基剤全量に対して2質量%以下溶解させてなる経皮吸収貼付剤に関する。

WO 01/01990 A1

明 細 書

経皮吸収貼付剤

技術分野

本発明は、スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体からなる貼付剤の基剤中にノルエチステロンを溶解して含有させたことを特徴とする経皮吸収貼付剤に関する。また本発明は、さらにエストラジオールを基剤全量に対して2質量%以下含有してなる経皮吸収貼付剤に関する。

背景技術

経皮投与により、エストラジオールの無用な代謝を少なくし、血中に有効に到達させて治療に供しようとする試みがなされている。一方、黄体ホルモンを経皮より吸収させエストラジオール投与における副作用を抑える検討もなされている。

特開平4-342532号公報には、エストラジオールと黄体ホルモンを薬効成分とし、粘着剤として2-エチルヘキシルアクリレートとN-ビニル-2-ピロリドンからなるアクリル系粘着剤を主成分とする経皮吸収製剤が提案されている。しかし、アクリル系粘着剤は薬物放出性が低く、皮膚に対する刺激も強く長期連続投与に耐え難いものである。特表平6-510279号公報には、異なる溶解パラメーターのポリマーを混合することにより基剤中の薬物の飽和濃度を調整する方法が提案されている。しかし、この提案についてもポリマーにアクリレートポリマーを使用しているため皮膚刺激性の面で長期連続投与には問題が生じる。

また、経皮投与に黄体ホルモンとして一般的に配合される酢酸ノルエチステロンはノルエチステロンに比べ基剤との相溶性が高く、良好な透過性を得るためにスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体基剤及びアクリル基剤等へ多量に配合しなければならなかった。そして、治療に有効な透過量を得るためにはさらに高濃度に酢酸ノルエチステロンを配合する必要があった。しかも貼付後に基剤中へ残存する薬物の量が多く薬物透過性及びコスト的に効率の悪いものであ

った。

発明の開示

以上の問題点に鑑み、本発明者らは、

- 1) 薬物の良好な皮膚透過性
- 2) 基剤中の薬物の効率的な利用

を図った経皮吸収貼付剤を提供することを目的とする。また、本発明は、経皮吸収貼付剤を患者皮膚へ貼付した後においては治療に有効な量の薬剤が正確かつ確実に放出されることが可能で、皮膚刺激性の少ない経皮吸収貼付剤を提供することにある。

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、経皮吸収貼付剤において、薬物と基剤の溶解性と皮膚透過性に着目し、黄体ホルモンにエステル体、誘導体及び塩を含まないノルエチステロンを配合することにより、薬物の良好な皮膚透過性及び基剤中の薬物の効率的な利用を図れることを見出した。さらに、これに卵胞ホルモンとしてエストラジオールを配合することもできることを見出した。また、経皮吸収貼付剤における基剤成分としてスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂を使用することにより良好な薬物の皮膚透過性、良好な製剤安定性、及び皮膚刺激性の少ない貼付剤が得られることを見出し本発明に至った。

本発明は、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤の基剤中にノルエチステロンを溶解して含有させたことを特徴とする経皮吸収貼付剤に関する。より詳細には、ノルエチステロンの溶解量が、試験液の水 900 ml、試験液温度 $32.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、シリンダー下端と容器底内面との間の距離 $25 \pm 2\text{ mm}$ 、シリンダー回転数 50 rpm による薬物放出性試験（米国薬局方放出試験法（USP）記載の回転シリンダー法に基づく）において、ノルエチステロンの 24 時間後の水に対する放出率 30% 以上である前記経皮吸収貼付剤に関する。

また、本発明は、前記経皮吸収貼付剤がさらに、エストラジオールを基剤全量

に対して2質量%以下含有してなる経皮吸収貼付剤に関する。

図面の簡単な説明

第1図は、実施例4（黒三角印）、比較例1（黒丸印）及び比較例4（黒四角印）の貼付剤についてのエストラジオール（E2）の放出試験の結果を示す。

第2図は、実施例4（黒三角印）、比較例1（黒丸印）及び比較例4（黒四角印）の貼付剤についての酢酸ノルエチステロン（NETA）及びノルエチステロン（NET）の放出試験の結果を示す。

第3図は、実施例4、比較例1、比較例2及び比較例5の貼付剤についてのエストラジオール（E2）（斜線部）並びに酢酸ノルエチステロン（NETA）及びノルエチステロン（NET）（ドット部）のヘアレスマウス皮膚透過試験の結果を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明の経皮吸収貼付剤は、薬物の黄体ホルモンとして、そのエステル体、誘導体及び塩を含まないノルエチステロンを貼付剤の基剤に溶解させて配合したものであり、さらに必要に応じて卵胞ホルモンとしてエストラジオールや他の女性ホルモンを配合することができる。

本発明のノルエチステロンとスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体（SIS）を含んでなる基剤成分との組み合わせは、従来の薬物と基剤の組み合わせでは得られない低濃度で高い薬物の皮膚透過性を得ることができる。

本発明で使用される黄体ホルモンであるノルエチステロンの好ましい配合量は、結晶の析出なしに基剤成分に存在することができる溶解量であればよい。本発明において、薬物が基剤に溶解しているとは、基剤中に薬物の結晶の析出が認められない状態であり、結晶の析出がなければ薬物が基剤中にどのような状態で存在していてもよい。本発明の経皮吸収貼付剤におけるノルエチステロンは、基剤成分に溶解しているノルエチステロンの濃度が増加するに比例して放出性が増加するが、結晶析出に伴いノルエチステロンの放出性が低下するので、結晶の析出しない濃度で使用するのが好ましい。

本発明の好ましいノルエチステロンの溶解量としては、基剤全体に対して2質量%以下、好ましくは0.1～2質量%である。

また、本発明の経皮吸収貼付剤におけるノルエチステロンの放出性は、基剤成分によっても影響されるので、ノルエチステロンの溶解量は薬物放出試験により決めることもできる。薬物放出試験としては、水に対する放出率を測定する方法が好ましい。例えば、試験液900ml、試験液温度32.0±0.5℃、シリンダー回転数50rpmによる24時間後の水に対する放出率を測定する放出試験などを具体的に挙げることができる。本発明の経皮吸収貼付剤におけるノルエチステロンの溶解量は、この放出試験におけるノルエチステロンの24時間後の水に対する放出率が30%以上、好ましくは40%以上であるような量が好ましい。

本発明の経皮吸収貼付剤は、ノルエチステロンのほかにさらに他の薬剤を含有させることができる。含有させることのできる他の薬剤としては、例えば卵胞ホルモンのエストラジオールや他の女性ホルモンなどが挙げられる。とりわけ、エストラジオールはノルエチステロンと物理化学的性質が類似しているため治療目的に応じて任意の割合で配合させることができ、好ましくは基剤全体に対して0.1～2質量%の範囲で配合することができる。エストラジオールとノルエチステロンとの配合割合は、エストラジオール及び酢酸ノルエチステロンをノルエチステロンに換算した値が既存のエストラジオール及び酢酸ノルエチステロン経皮吸収製剤と同様の透過性となるような範囲内で必要に応じて設定することができる。

本発明の経皮吸収貼付剤は、スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体(SIS)を含んでなる基剤を用いるものであり、基剤成分としては、スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体のほかに、軟化剤、粘着付与樹脂などからなるものが好ましい。本発明の基剤成分は、前記した成分の他に、必要に応じて酸化防止剤、溶解補助剤、経皮吸収促進剤などを配合することもできる。

スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体としては、例えば、シェル化学製のスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体(商品名:カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111)、日本合成ゴム社製のスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体(商品名:JSR5000、

JSR 5100)、日本ゼオン社製のスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体(商品名:クインタック3421)等が挙げられ、これらの1種又は2種以上を組み合わせ使用することもできる。

軟化剤としては、流動パラフィン、ポリブテン、ヒマシ油、綿実油、パーム油、ヤシ油、プロセスオイル等の軟化剤が例示される。

粘着付与樹脂としては、脂環族飽和炭化水素樹脂(例えばアルコンP-100(商品名))、ロジンエステル(例えばKE-311、KE-100(商品名)、スーパーエステルS-100(商品名))、水素脂環族系炭化水素(例えばエスコレッツ5300(商品名))、テルペン系水素添加樹脂(例えばクリアロンP-105(商品名))、水添ロジンエステル(例えばフォーラル105(商品名))等の粘着付与樹脂が例示される。

本発明の経皮吸収貼付剤の基剤成分として、基剤の接着性・安全性・安定性の調整のために必要に応じてさらに他の添加剤を配合することができる。具体的には、酸化亜鉛、炭酸カルシウム、二酸化チタン、シリカ類等の無機充填剤、溶解剤としてクロタミトンなどや、ポリイソブチレン、ジブチルヒドロキシトルエンなどを適宜適量含有させることもできる。

本発明の基剤成分の基剤全量に対する含有量は以下の通りである。

スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体としては、10～30質量%、好ましくは13～27質量%、さらに好ましくは15～25質量%であり、軟化剤としては10～60質量%、好ましくは12～55質量%、さらに好ましくは15～50質量%であり、粘着付与樹脂としては20～60質量%、好ましくは23～57質量%、さらに好ましくは25～50質量%で、これらの範囲の任意の組み合わせをすることができる。

スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体が上記範囲より少ないと凝集力が不十分となり、範囲より多いと製剤の柔軟性が少なく付着性に問題が生じる。軟化剤が範囲より少ないと製剤の柔軟性が少なく付着性に問題が生じ、範囲より多いと凝集力に問題が生じる。粘着付与樹脂が上記範囲より少ないと付着性に問題が生じ、範囲より多いと皮膚から製剤を剥離する際に角質剥離等の皮膚刺激の原因となる。

本発明の経皮吸収貼付剤の基剤成分としては、前記した成分のほかに必要な量の他の成分を配合して、必要な剤型に製剤化することができる。本発明の経皮吸収貼付剤の剤型としては、硬膏剤が好ましく、特に実質的に無水の硬膏剤が好ましい。

本発明の経皮吸収貼付剤の薬物を含有する基剤は、支持体となるフィルムなどに展延されて使用されるのが好ましい。本発明の支持体となるフィルムは、薬剤の漏出・揮散・吸着の防止のためにいわゆるバリア性に優れるなどの性質を有する必要がある。また、経皮吸収貼付剤を皮膚に貼付した際の適度な柔軟性があることが好ましい。支持体の素材としては、上記の条件を備えていれば特に限定はされないが、具体的にはアルミニウム、エチレンビニルアセテート共重合体またはそのケン化物、酢酸セルロース、セルロース、ナイロン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリプロピレンなどが例としてあげられる。これらの素材は、フィルム状にするか、または必要に応じて紙・布状にしたものをフィルムと積層したり積層フィルム状に加工し、あるいは、アルミニウム蒸着、セラミック蒸着などの処理を行い、バリア性等を改良することができる。

本発明の経皮吸収貼付剤は、支持体の反対側に剥離ライナー層となるフィルムを設けることができる。剥離ライナー層となるフィルムについては経皮吸収貼付剤の保存中においては薬剤層からの漏出揮散等を阻止できることが必要であり、また、この剥離ライナー層は装置の使用の際に剥離除去可能でなければならない。剥離ライナー層のフィルムの素材としては、具体的にはアルミニウム、セルロース、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等が使用可能であり必要に応じてこれらのフィルムを積層してもよい。また、その表面をシリコンあるいはフルオロカーボン等で処理するかまたはライナー素材中に周知の添加剤を配合するなどして剥離性を調整したり、バリア性を調整してもよい。剥離ライナーには剥離する際のハンドリングが容易となるよう剥離のためのつまみ部を設けることができる。

次に、本発明の経皮吸収貼付剤の製造方法について説明する。本発明の経皮吸収貼付剤は、例えば、薬効成分を除くすべての基剤成分を加熱溶解した後、薬効

成分を加え均一に混合し、必要に応じて、上記の支持体に展膏後ライナーで覆い、所望の形状に切断し製品となすかあるいは一旦剥離処理の施されたフィルムに展膏後適当な支持体に圧着転写し製品となすこともできる。また、すべての成分をヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒に溶解させた後、上記の支持体に展膏後、有機溶剤を除去しライナーで覆い、所望の形状に切断し、製品となすか、あるいは一旦、剥離処理の施されたフィルムに展膏後、有機溶剤を除去し、適当な支持体に圧着転写し、製品となすこともできる。

実施例

以下、実施例、試験例を挙げて本発明の経皮吸収貼付剤をより詳細に説明するが、本発明がこれらの例に限定されるものではない。なお、実施例、比較例の数値はすべて質量%である。

実施例 1

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	10
流動パラフィン	60
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂	20
商品名：アルコン P-100)	
ポリイソブチレン	8.8
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	0.1
ノルエチステロン	0.1

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

実施例 2

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	30
流動パラフィン	10
粘着付与剤（ロジンエステル 商品名：KE-311)	35

ポリイソブチレン	1 0
クロタミトン	1 0
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	2
ノルエチステロン	2

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

実施例 3

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体	2 0
流動パラフィン	2 5
粘着付与剤（水添ロジンエステル	3 0

商品名：フォーラル 1 0 5)

ポリイソブチレン	1 2
クロタミトン	1 0
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	1 . 5
ノルエチステロン	0 . 5

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

実施例 4

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体	2 5
流動パラフィン	3 0
粘着付与剤（水添ロジンエステル	2 5

商品名：フォーラル 1 0 5)

ポリイソブチレン	1 0
クロタミトン	8
ジブチルヒドロキシトルエン	1

エストラジオール	0. 5
----------	------

ノルエチステロン	0. 5
----------	------

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

実施例 5

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	1 5
-------------------------	-----

流動パラフィン	1 5
---------	-----

粘着付与剤（水添ロジンエステル）	6 0
------------------	-----

商品名：フォーラル 1 0 5)

ポリイソブチレン	6. 6
----------	------

ヘキシレングリコール	1
------------	---

ジブチルヒドロキシトルエン	1
---------------	---

エストラジオール	0. 7
----------	------

ノルエチステロン	0. 7
----------	------

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

比較例 1

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	2 5
-------------------------	-----

流動パラフィン	3 0
---------	-----

粘着付与剤（水添ロジンエステル）	2. 5
------------------	------

商品名：フォーラル 1 0 5)

ポリイソブチレン	1 0
----------	-----

クロタミトン	8
--------	---

ジブチルヒドロキシトルエン	1
---------------	---

エストラジオール	0. 5
----------	------

酢酸ノルエチステロン	0. 5
------------	------

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジ

オール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

比較例 2

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	2 5
流動パラフィン	2 4 . 5
粘着付与剤（水添ロジンエステル	2 5
商品名：フォーラル 1 0 5)	
ポリイソブチレン	1 0
クロタミトン	8
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	0 . 5
酢酸ノルエチステロン	6

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

比較例 3

スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体	2 5
流動パラフィン	2 5 . 5
粘着付与剤（水添ロジンエステル	2 5
商品名：フォーラル 1 0 5)	
ポリイソブチレン	1 0
クロタミトン	8
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	0 . 5
酢酸ノルエチステロン	5

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

比較例 4

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	30
流動パラフィン	10
粘着付与剤（水添ロジンエステル	35

商品名：フォーラル 105)

ポリイソブチレン	9
クロタミトン	10
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	2.5
ノルエチステロン	2.5

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

比較例 5（アクリル基剤）

TS-620（アクリル酸メチル・アクリル酸-2 91

ーエチルヘキシル

共重合樹脂エマルジョン：日本カーバイド製）

クロタミトン	8
エストラジオール	0.5
ノルエチステロン	0.5

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

試験例 1. 結晶析出の有無による基剤への薬物溶解性の確認

実施例 1、2、3、4、5 及び比較例 2、3、4 の各試験片を開始時、25℃で6ヶ月間及び40℃で6ヶ月間保存し各試験片の結晶析出を観察した。その結果を表 1 に示す。

表 1

	開始時	6 ヶ月保存	
		25 ° C	40 ° C
実施例 1	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
実施例 2	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
実施例 3	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
実施例 4	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
実施例 5	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
比較例 2	結晶析出なし	結晶析出あり	結晶析出あり
比較例 3	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
比較例 4	結晶析出なし	結晶析出あり	結晶析出あり

開始時に結晶析出は認められなかったが、比較例 2、4 では 25 °C で 6 ヶ月間及び 40 °C で 6 ヶ月間保存後に結晶の析出が認められた。

比較例 2 からは結晶析出防止のためには酢酸ノルエチステロン配合量が 6 質量%未満であることが、比較例 3 においても結晶析出が認められたことから結晶析出防止のためにはノルエチステロン配合量が 2 質量%以下であることが示された。

つまり、基剤成分中へのノルエチステロンの配合量が 2 質量%以下であれば、基剤中にノルエチステロンが完全溶解して存在していることがわかる。

試験例 2. 放出試験

実施例 4、比較例 1、及び比較例 4（結晶析出後）による貼付剤の試験片につき、薬物放出性を米国薬局方放出試験法（U S P）記載の回転シリンダー法により下記の条件にて試験した。すなわち、試験条件を、

試験液	水	9 0 0 m l
試験液温度		3 2 . 0 ± 0 . 5 °C
シリンダー下端と容器底内面との間の距離		2 5 ± 2 m m
シリンダー回転数		5 0 r p m

として実施した。

エストラジオール（E₂）についての結果を第 1 図に、比較例 1 の酢酸ノルエチステロン（N E T A）及び比較例 4 のノルエチステロン（N E T）の結果を第 2 図にそれぞれ示す。黄体ホルモンとして実施例 4 ではノルエチステロンを 0 . 5 %、比較例 1 では酢酸ノルエチステロンを 0 . 5 %それぞれ配合したものが使用されており、同じ薬物濃度であるにもかかわらず 2 4 時間後の黄体ホルモン放出率で 3 0 % 以上の良好な放出が得られたのは実施例 4 のみであった。比較例 4 はエストラジオール及びノルエチステロンの結晶の析出により放出低下が認められた。

試験例 3. 皮膚透過試験

実施例 4、比較例 1、比較例 2、及び比較例 5 の試験片につきフランツ（F r a n z）型拡散セルを用いてヘアレスマウス（7 週齢、雌）の背部皮膚透過試験（温度 3 7 °C）を行った。試験開始後、所要時間ごとにレセプター液を採取しその直後にレセプター液を補充し採取レセプター液への薬物の透過量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。各試験片のサンプル数はそれぞれ 3 個づつとした。

結果を第 3 図に示す。第 3 図の斜線部はエストラジオール（E₂）を、ドット部はノルエチステロン（N E T）又は酢酸ノルエチステロン（N E T A）をそれぞれ示す。実施例 4 と比較例 2 では黄体ホルモン濃度が比較例 2 の方が高いにもか

かわらず皮膚透過性は同等であった。実施例 4 と黄体ホルモン濃度を同じにした比較例 1 では酢酸ノルエチステロンの透過性がかなり低い結果となった。アクリル基剤である比較例 5 は実施例 4 に比べてはるかに低い薬物透過性であった。

薬物の皮膚透過速度を決める因子の一つとして、皮膚／基剤間の分配係数があり、この分配係数は薬物と基剤成分との溶解パラメータの差を大きくすることにより高い分配係数が得られることとなる。薬物から離れた溶解パラメータを持つ基剤を選択し、皮膚に近い溶解度パラメータを持つ薬物を適用することが必要であり、本発明の経皮吸収貼付剤が、基剤との組み合わせにより高い分配係数が得られ、そのために皮膚透過試験において優れた結果が得られたものであると考えられる。

産業上の利用可能性

本発明の経皮吸収貼付剤は、低い薬物濃度で高い皮膚透過性という効果を有するものである。また、黄体ホルモンをエステル体、誘導体及び塩を含まないノルエチステロンとすることにより基剤への過剰な溶解を防止し且つ適切な透過性を有することができる。さらに、本発明の経皮吸収貼付剤は、予定量の黄体ホルモン及び卵胞ホルモンを従来の経皮吸収貼付剤より低い薬物含量で正確かつ確実に患者に適用することのできる。

また、本発明の経皮吸収貼付剤は、組成の自由度が高いので有効性、安定性を考慮して、状況に合わせて適切な製剤設計をすることができる。

請 求 の 範 囲

1. スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤の基剤中にノルエチステロンを溶解して含有させたことを特徴とする経皮吸収貼付剤。

2. ノルエチステロンの溶解量が、試験液の水 900 ml、試験液温度 32.0 ± 0.5 °C、シリンダー下端と容器底内面との間の距離 25 ± 2 mm、シリンダー回転数 50 rpm による薬物放出性試験（米国薬局方放出試験法（USP）記載の回転シリンダー法に基づく）において、ノルエチステロンの 24 時間後の水に対する放出率 30 % 以上である請求の範囲第 1 項に記載の経皮吸収貼付剤。

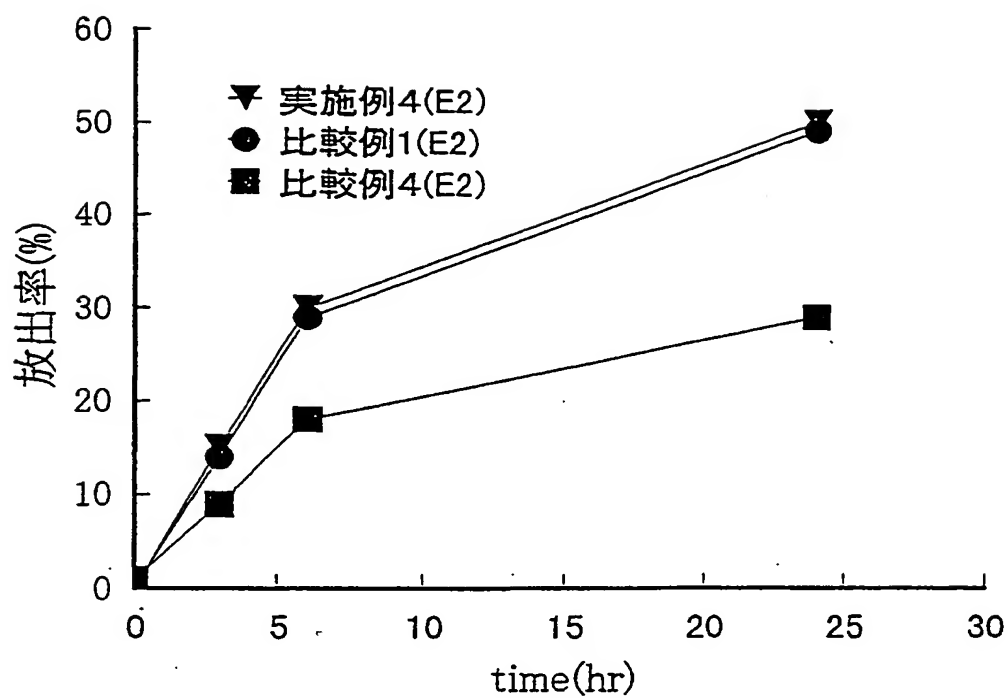
3. ノルエチステロンの溶解量が、基剤全量に対して 2 質量 % 以下である請求の範囲第 1 項又は第 2 項に記載の経皮吸収貼付剤。

4. さらに、エストラジオールを基剤全量に対して 2 質量 % 以下含有してなる請求の範囲第 1 項～第 3 項のいずれかに記載の経皮吸収貼付剤。

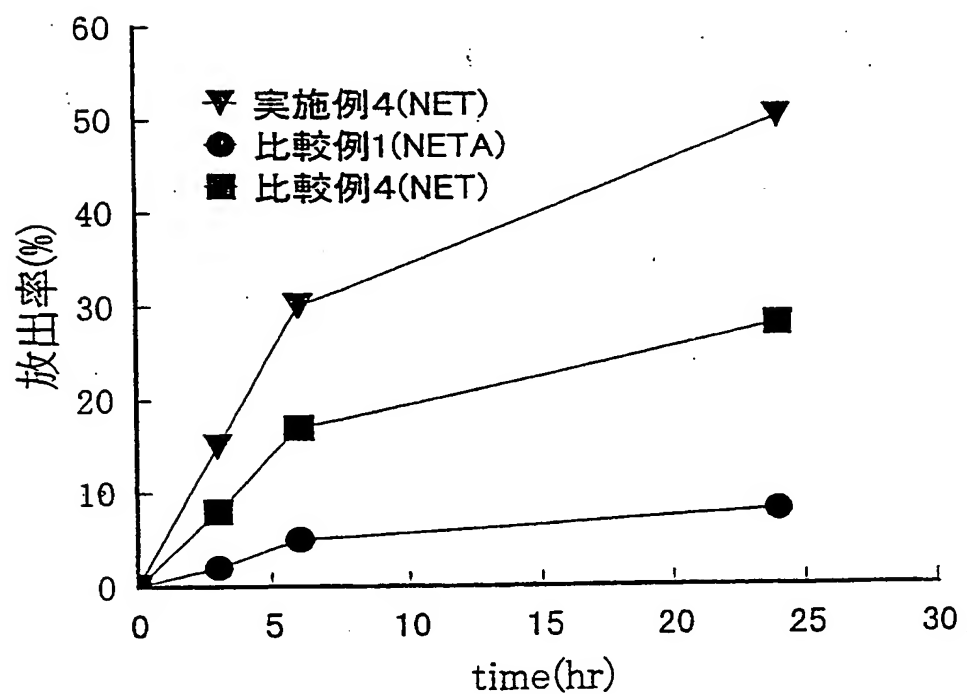
5. スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤が、基剤全量に対しスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体が 10 ~ 30 質量 %、軟化剤が 10 ~ 60 質量 %、粘着付与樹脂が 20 ~ 60 質量 % である請求の範囲第 1 項～第 4 項のいずれかに記載の経皮吸収貼付剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 1 図

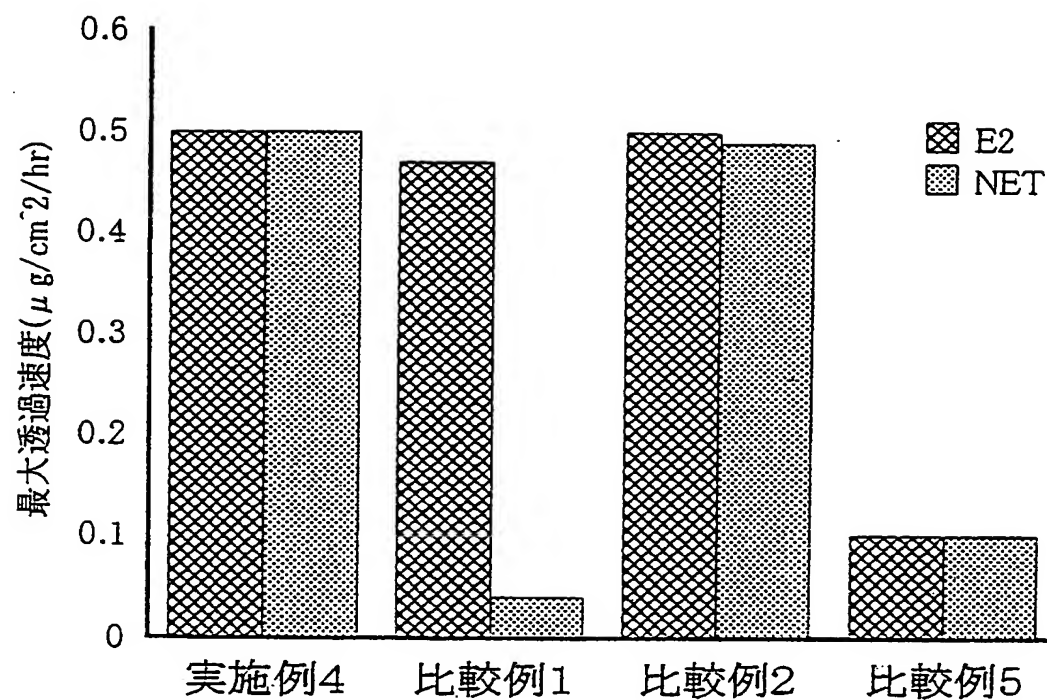


第 2 図



THIS PAGE BLANK (USPTO)

第 3 図



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/57, 9/70, 47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/57, 9/70, 47/32

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 11-1441, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 06 January, 1999 (06.01.99), (especially, Claims 1, 8, 9,) & WO, 98/46267, A1 & EP, 976405, A1	1-5
PX	JP, 2000-119195, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 25 April, 2000 (25.04.00) (Family: none) (especially, Claims 4, 8, 9,)	1-5
A	US, 5, 580,572, A (Laboratoires d'Hygiene et de Dietetique), 03 December, 1996 (03.12.96) & EP, 674901, A1 & JP, 7-330609, A	1-5
A	JP, 9-315957, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 09 December, 1997 (09.12.97) (Family: none)	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means

"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 September, 2000 (19.09.00)

Date of mailing of the international search report
03 October, 2000 (03.10.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.¹ A61K31/57, 9/70, 47/32

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.¹ A61K31/57, 9/70, 47/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 11-1441, A (久光製薬株式会社) 06. 1月. 1999 (06. 01. 99) (特に、請求項1, 8, 9) & WO, 98/46267, A1 & EP, 976405, A1	1-5
PX	JP, 2000-119195, A (久光製薬株式会社) 25. 4月. 2000 (25. 04. 00) (ファミリーなし) (特に、請求項4, 8, 9)	1-5
A	US, 5, 580, 572, A (Laboratoires d'Hygiene et de	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 09. 00

国際調査報告の発送日

03.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子 印

4C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

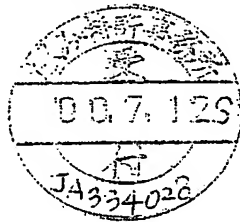
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Dietetique) 03. 12月. 1996 (03. 12. 96) & EP, 674901, A1 & JP, 7-330609, A JP, 9-315957, A (久光製薬株式会社) 09. 12月. 1997 (09. 12. 97) (ファミリーなし)	1-5

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（受理官庁）

出願人代理人

佐伯 憲生



殿

あて名

〒103-0027

東京都中央区日本橋3丁目15番2号 高愛ビル9階 たくみ特許事務所

PCT/JP00/04361

RO105

P C T

国際出願番号及び 国際出願日の通知書

（法施行規則第22条、第23条）
〔PCT規則20.5(c)〕

		発送日（日．月．年） 11.07.00	
出願人又は代理人 の書類記号 JA334028		重 要 な 通 知	
国際出願番号 PCT/JP00/04361	国際出願日（日．月．年） 30.06.00	優先日（日．月．年） 01.07.99	
出願人（氏名又は名称） 久光製薬株式会社			

1. この国際出願は、上記の国際出願番号及び国際出願日が付与されたことを通知する。

記録原本は、11日07月00年に国際事務局に送付した。

注 意

- 国際出願番号は、特許協力条約を表示する「PCT」の文字、斜線、受理官庁を表示する2文字コード（日本の場合JP）、西暦年の最後から2桁の数字、斜線、及び5桁の数字からなっています。
- 国際出願日は、「特許協力条約に基づく国際出願に関する法律」第4条第1項の要件を満たした国際出願に付与されます。
- あて名等を変更したときは、速やかにあて名の変更届等を提出して下さい。
- 電子計算機による漢字処理のため、漢字の一部を当用漢字、又は、仮名に置き換えて表現してある場合もありますので御了承下さい。
- この通知に記載された出願人のあて名、氏名（名称）に誤りがあるときは申出により訂正します。
- 国際事務局は、受理官庁から記録原本を受領した場合には、出願人にその旨を速やかに通知（様式PCT/IB/301）する。記録原本を優先日から14箇月が満了しても受領していないときは、国際事務局は出願人にその旨を通知する。〔PCT規則22.1(c)〕

名称及びあて名

日本国特許庁（RO/JP）

郵便番号 100-8915 TEL 03-3592-1308

日本国東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

様式PCT/RO/105（1998年7月）

権限のある職員

特 許 庁 長 官

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SAEKI, Norio
9th Floor, Taka-ai Building
15-2, Nihonbashi 3-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-0027
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 02 August 2000 (02.08.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference JA334028	International application No. PCT/JP00/04361

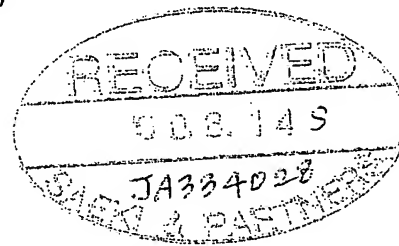
The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (for all designated States except US)
MAKI, Masayoshi et al (for US)

International filing date : 30 June 2000 (30.06.00)
Priority date(s) claimed : 01 July 1999 (01.07.99)
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 14 July 2000 (14.07.00)
List of designated Offices :

EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
National : JP,KR,US

**ATTENTION**

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
- ☒ confirmation of precautionary designations
- ☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: Susumu Kube Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SAEKI, Norio
9th Floor, Taka-ai Building
15-2, Nihonbashi 3-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-0027
JAPON

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 30 October 2000 (30.10.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference JA334028	
International application No. PCT/JP00/04361	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
International filing date (day/month/year) 30 June 2000 (30.06.00)	Priority date (day/month/year) 01 July 1999 (01.07.99)
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
01 July 1999 (01.07.99)	11/187415	JP	18 Augu 2000 (18.08.00)

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer S. Mandallaz</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SAEKI, Norio
9th Floor, Taka-ai Building
15-2, Nihonbashi 3-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-0027
JAPON

RECEIVED

11.1.22 S

JA334028
J. Zahra & Partners

Date of mailing (day/month/year) 11 January 2001 (11.01.01)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference JA334028			
International application No. PCT/JP00/04361	International filing date (day/month/year) 30 June 2000 (30.06.00)	Priority date (day/month/year) 01 July 1999 (01.07.99)	
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
EP,JP

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
11 January 2001 (11.01.01) under No. WO 01/01990

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

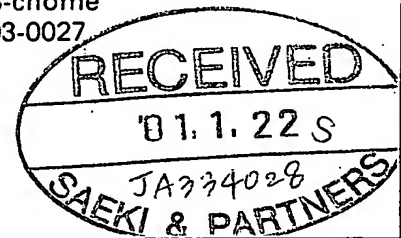
INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SAEKI, Norio
9th Floor, Taka-ai Building
15-2, Nihonbashi 3-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-0027
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 11 January 2001 (11.01.01)		
Applicant's or agent's file reference JA334028		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP00/04361	International filing date (day/month/year) 30 June 2000 (30.06.00)	
		Priority date (day/month/year) 01 July 1999 (01.07.99)
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
National :JP,KR,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

None

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed **until 31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

THIS PAGE BLANK (USPIC)

PCT Request

1/4

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本 (出願用) - 印刷日時 2000年06月27日 (27. 06. 2000) 火曜日 15時06分59秒

JA334028

0	受理官庁記入欄 国際出願番号.	
0-1		
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国 際出願願書は、 0-4-1 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.90 (updated 15.10.1999)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許 協力条約に従って処理されるこ とを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受 理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	JA334028
I	発明の名称	経皮吸収貼付剤
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	久光製薬株式会社
II-4en	Name	HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
II-5ja	あて名:	841-0017 日本国 佐賀県 鳥栖市 田代大官町408番地
II-5en	Address:	408, Tashirodaikan-machi Tosu-shi, Saga 841-0017 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-1	その他の出願人又は発明者	
III-1-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-1-4ja	氏名 (姓名)	横 正義
III-1-4en	Name (LAST, First)	MAKI, Masayoshi
III-1-5ja	あて名:	841-0017 日本国 佐賀県 鳥栖市 田代大官町408番地 久光製薬株式会社内
III-1-5en	Address:	c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. 408, Tashirodaikan-machi Tosu-shi, Saga 841-0017 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年06月27日（27.06.2000）火曜日 15時06分59秒

JA334028

III-2 III-2-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-2-4ja	氏名(姓名)	池浦 康弘
III-2-4en	Name (LAST, First)	IKEURA, Yasuhiro
III-2-5ja	あて名:	841-0017 日本国
III-2-5en	Address:	佐賀県 鳥栖市 田代大官町408番地 久光製薬株式会社内
III-2-6	国籍(国名)	c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
III-2-7	住所(国名)	408, Tashirodaikan-machi
III-2-8	あて名:	Tosu-shi, Saga 841-0017
III-2-9	国籍(国名)	Japan
III-2-10	住所(国名)	日本国 JP
III-2-11	住所(国名)	日本国 JP
IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名	代理人 (agent)
IV-1-1ja	氏名(姓名)	佐伯 憲生
IV-1-1en	Name (LAST, First)	SAEKI, Norio
IV-1-2ja	あて名:	103-0027 日本国
IV-1-2en	Address:	東京都 中央区
IV-1-3	電話番号	日本橋三丁目15番2号
IV-1-4	ファクシミリ番号	高愛ビル 9階
IV-1-5	電話番号	9th floor, Taka-ai Building
IV-1-6	ファクシミリ番号	15-2, Nihonbashi 3-chome
IV-1-7	電話番号	Chuo-ku, Tokyo 103-0027
IV-1-8	ファクシミリ番号	Japan
IV-1-9	電話番号	03-5205-2521
IV-1-10	ファクシミリ番号	03-5205-2522
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	LU MC NL PT SE
V-3	指定の確認の宣言	及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
V-4	出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。	JP KR US

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

IA334028

原本（出願用） - 印刷日時 2000年06月27日（27.06.2000）火曜日 15時06分59秒

V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-1-1	先の出願日	1999年07月01日 (01.07.1999)	
VI-1-2	先の出願番号	平成 1 1 年特許願第 1 8 7 4 1 5 号	
VI-1-3	国名	日本国 JP	
VI-2	優先権 証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1	
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
VIII-1	願書	4	-
VIII-2	明細書	14	-
VIII-3	請求の範囲	1	-
VIII-4	要約	1	ja33402c.txt
VIII-5	図面	2	-
VIII-7	合計	22	
VIII-8	添付書類	添付	添付された電子データ
VIII-8	手数料計算用紙	✓	-
VIII-9	別個の記名押印された委任状	✓	-
VIII-16	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-
VIII-17	その他	国際事務局の口座への振込を証明する書面	-
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号	NONE	
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)	
IX-1	提出者の記名押印		
IX-1-1	氏名 (姓名)	佐伯 憲生	

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面:	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日 (訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

JA334028

原本（出願用） - 印刷日時 2000年06月27日（27.06.2000）火曜日 15時06分59秒

10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	
------	----------------------------------	--

国際事務局記入欄

11-I	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Demand for International Preliminary Examination

予備審査請求は管轄国際予備審査機関へ直接行わなければならない。
IPEA/JP

特許協力条約に基づく国際出願
国際予備審査請求書

第 II 章

出願人は、次の国際出願が特許協力条約に従って国際予備審査の対象とされることを請求し、
選択資格のある全ての国を選択する。ただし、特段の表示がある場合を除く。



国際予備審査機関記入欄

国際予備審査機関の確認		請求書の受理の日	
第 I 欄 国際出願の表示		出願人又は代理人の書類記号 J A 3 3 4 0 2 8	
国際出願番号 PCT/JP00/04361	国際出願日 (日. 月. 年) 30.06.00	優先日 (最先のもの) (日. 月. 年) 01.07.99	
発明の名称 経皮吸収貼付剤			
第 II 欄 出願人			
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載) 久光製薬株式会社 HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. 〒841-0017 日本国佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017 JAPAN		電話番号: ファクシミリ番号: 加入電話番号:	
国籍 (国名): 日本国 JAPAN		住所 (国名): 日本国 JAPAN	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載) 榎 正義 MAKI Masayoshi 〒841-0017 日本国佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 久光製薬株式会社内 c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. 408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017 JAPAN			
国籍 (国名): 日本国 JAPAN		住所 (国名): 日本国 JAPAN	
氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載) 池 浦 康 弘 IKEURA Yasuhiro 〒841-0017 日本国佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 久光製薬株式会社内 c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. 408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017 JAPAN			
国籍 (国名): 日本国 JAPAN		住所 (国名): 日本国 JAPAN	
<input type="checkbox"/> その他の出願人が続葉に記載されている。			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅲ欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

下記に記載された者は、☒ 代理人 又は ☐ 共通の代表者 として

☒ 既に選任された者であって、国際予備審査についても出願人を代理する者である。

☐ 今回新たに選任された者である。先に選任されていた代理人又は共通の代表者は解任された。

☐ 既に選任された代理人又は共通の代表者に加えて、特に国際予備審査機関に対する手続きのために、今回新たに選任された者である。

氏名（名称）及びあて名：（姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載）

10266 弁理士 佐伯 憲生 SAEKI Norio

電話番号：

03-5205-2521

〒103-0027 日本国東京都中央区日本橋三丁目15番2号

ファクシミリ番号：

03-5205-2522

高愛ビル 9階

9th floor, Taka-ai Building, 15-2, Nihonbashi 3-chome,
Chuo-ku, Tokyo 103-0027 JAPAN

加入電信番号：

☐ 通知のためのあて名：代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す

第Ⅳ欄 国際予備審査に対する基本事項

補正に関する記述：*

1. 出願人は、次のものを基礎として国際予備審査を開始することを希望する。

☒ 出願時の国際出願を基礎とすること。

☐ 明細書に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

☐ 請求の範囲に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第19条の規定に基づいてなされた補正（添付した説明書も含む）を基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

☐ 図面に関して

☐ 出願時のものを基礎とすること。

☐ 特許協力条約第34条の規定に基づいてなされた補正を基礎とすること。

2. ☐ 出願人は、特許協力条約第19条の規定に基づく請求の範囲に関する補正を差し替えることによって考慮されることを望む。

3. ☐ 出願人は、国際予備審査の開始が優先日から20月経過まで延期されることを望む（ただし、国際予備審査機関が、特許協力条約第19条の規定に基づき行われた補正書の受領、又は当該補正を希望しない旨の出願人からの通知を受領した場合を除く（規則69.1(d)））。
（この口は、特許協力条約第19条の規定に基づく期間が満了していない場合のみ、レ印を付すことができる。）

* 記入がない場合は、1) 補正がないか又は国際予備審査機関が補正（原本又は写し）を受領していないときは、出願時の国際出願を基礎に予備審査が開始され、2) 国際予備審査機関が、見解書又は予備審査報告書の作成開始前に補正（原本又は写し）を受領したときは、これらの補正を考慮して予備審査が開始又は続行される。

国際予備審査を行うための言語は 日本語 であり、

☒ 国際出願の提出時の言語である。

☐ 国際調査のために提出した翻訳文の言語である。

☐ 国際出願の公開の言語である。

☐ 国際予備審査の目的のために提出した翻訳文の言語である。

第Ⅴ欄 国の選択

出願人は、選択資格のある全ての指定国（即ち、既に出願人によって指定されており、かつ特許協力条約第Ⅱ章に拘束されている国）を選択する。

ただし、出願人は次の国の選択を希望しない。：

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第VI欄 照合欄

この国際予備審査請求書には、国際予備審査のために、第IVに記載する言語による書類が添付されている。

国際予備審査機関記入欄

- | | | | |
|--|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. 国際出願の翻訳文..... | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. 特許協力条約第34条の規定に基づく補正書..... | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. 特許協力条約第19条の規定に基づく補正書
(又は、要求された適合性補正)の写し..... | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. 特許協力条約第19条の規定に基づく説明書
(又は、要求された適合性補正)の写し..... | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. 書類..... | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. その他 (書類名を具体的に記載する) : | 枚 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

受 領

未 受 領

この国際予備審査請求書には、さらに下記の書類が添付されている。

- | | |
|---|--|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> 手数料計算用紙 | 3. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し |
| <input checked="" type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を
貼付した書面 | 4. <input type="checkbox"/> 記名押印 (署名) に関する説明書 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局の口座への振込を証明する書面 | 5. <input type="checkbox"/> スクレスチナルディスク |
| 2. <input type="checkbox"/> 別個の記名押印された委任状 | 6. <input type="checkbox"/> その他 (書類名を具体的に記載する) : |

第VII欄 提出者の記名押印

各人の氏名 (名義) を記載し、その次に押印する。

佐 伯 憲 生



国際予備審査機関記入欄

1. 国際予備審査請求書の実際の受理の日

2. 規則 60.1(b)の規定による国際予備審査請求書の受理の日の訂正後の日付

3. ☐ 優先日から19月を通過後の国際予備審査請求書の受理。ただし、以下の4、5の項目にはあてはまらない。 ☐ 出願人に通知した。4. ☐ 規則 80.5により延長が認められている優先日から19月の期間内の国際予備審査請求書の受理5. ☐ 優先日から19月を通過後の国際予備審査請求書の受理であるが規則82により認められる。

国際事務局記入欄

国際予備審査請求書の国際予備審査機関からの受領の日:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

P C T

手 数 料 計 算 用 紙

国 際 予 備 審 査 請 求 書 の 附 属 書

国際予備審査機関記入欄

国際出願番号

P C T / J P 0 0 / 0 4 3 6 1

出願人又は代理人の登録記号

J A 3 3 4 0 2 8

国際予備審査機関の日付印

出願人

久光製薬株式会社

所定の手数料の計算

1. 特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律（国内法）
第18条第1項第4号の規定による手数料
（予備審査請求料）（注1）

2 8 , 0 0 0 円 P

2. 取扱手数料（注2）

1 4 , 6 0 0 円 H

3. 所定の手数料の合計

P及びHに記入した金額を加算し、合計額を合計に記入

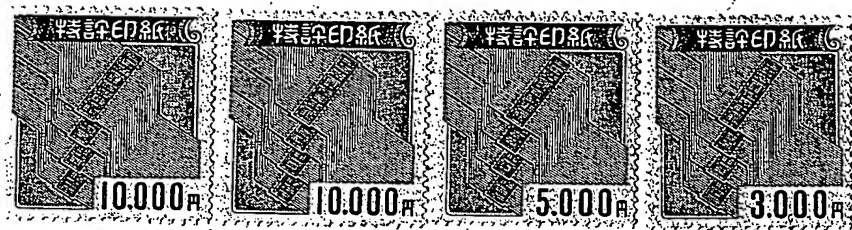
4 2 , 6 0 0 円

合 計

（注1）法第18条第1項第4号の規定による手数料については、特許印紙をもって納付しなければならない。

（注2）取扱手数料については、国際予備審査機関である日本国特許庁の長官が告示する国際事務局の口座への振り込みを証明する書面を提出することにより納付しなければならない。

THIS PAGE BLANK (USP10)



予備審査請求手数料

28,000円

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ご利用明細

ご来店いただき
ありがとうございます。



東京三菱銀行

年月日	取扱店番	お取引内容
121013	00227035	お振込
受付通番	銀行番号	支店番号
0925	0022	0632671
時刻	税込手数料	お取引金額
10.47	¥105*	¥14,600*
お取引いただき ない場合	残高	
お取扱金額 *****		
ご案内 〆		
お振込先は 東京三菱銀行 内幸町支店 普通 0473286 WIPO-PCT GENEVA様 ご依頼人は タクミトツキヨウムシヨ サエキ ノリ オ様 電 話 0352052521		



取扱手数料

14,600円

THIS PAGE BLANK (USPTO)

許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

出願人代理人

佐伯 憲生



殿

あて名

〒103-0027

東京都中央区日本橋3丁目15番2号 高愛ビル9階 たくみ特許事務所

PCT/JP00/04361

PE402

P C T

国際予備審査請求書の受理通知書

（法施行規則第54条第1項）

〔PCT規則59.3(e)及び61.1(b)第1文、実施細則601(a)〕

発送日（日・月・年）

24.10.00

出願人又は代理人

の書類記号

JA334028

重 要 な 通 知

国際出願番号

PCT/JP00/04361

国際出願日（日・月・年）

30.06.00

優先日（日・月・年）

01.07.99

出願人（氏名又は名称）

久光製薬株式会社

1. 国際予備審査機関は、国際出願の国際予備審査請求書を次の日に受理したことを通知する。

17日10月00年

2. この受理の日は次に示す日である。

☒ 管轄する国際予備審査機関が国際予備審査請求書を受理した日
（PCT規則61.1(b)）

☐ 管轄する国際予備審査機関に代わって国際予備審査請求書を受理した日
（PCT規則59.3(e)）

☐ 国際予備審査請求書の手続き補完書を管轄する国際予備審査機関が受理した日

3. ☐ 受理の日は、優先日から19箇月が経過している。

（注意） 国際予備審査請求書に記載した選択国の国内段階開始時期の優先日から30箇月まで（遅い官庁がある）の効果はない。（PCT第39条（1））したがって、国内段階移行の手続きは、優先日から20箇月以内（遅い官庁がある）に行わなければならない。（PCT第22条）
詳細については、PCT出願人の手引き・第II巻」を参照すること。

☐ この内容は、口頭又は電話により次の日に行った連絡を確認するためのものである。

4. 上記の3に該当する場合に、この通知書の写しは国際事務局に送付した。

名称及びあて名

日本国特許庁（IPEA/JP）

郵便番号 100-8915 TEL03-3592-1308

日本国東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

様式PCT/IPEA/402（1998年7月）

権限のある職員

特 許 庁 長 官

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reply to Written Opinion

答 弁 書



特許庁審査官

今 村 玲 英 子 殿

1. 国際出願の表示 PCT/JPO0/04361

2. 出願人 (代表者)

氏名 (名称) 久光製薬株式会社

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

あて名 〒841-0017

日本国佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga

841-0017 JAPAN

国籍 日本国 JAPAN

住所 日本国 JAPAN

3. 代理人

氏 名 (10266) 弁理士 佐伯 憲生

SAEKI Norio



あて名 〒103-0027

日本国東京都中央区日本橋三丁目15番2号

高愛ビル 9階

9th floor, Taka-ai Building, 15-2,

Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-0027 JAPAN

4. 通知の日付 05.12.00

5. 答弁の内容

(1) 補正について

今回の審査官殿の御指摘に鑑み本日、本件の請求の範囲を同時に提出いたしました
した手続補正書にて補正いたしました。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

補正後の請求の範囲第1項及び第2項は、次の通りであります。

「1. (補正後) スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤の基剤中に、ヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基剤成分に存在できる量のノルエチステロンを溶解させてなる経皮吸収貼付剤。」

「2. (補正後) 米国薬局方放出試験法 (USP) 記載の回転シリンダー法により、下記条件にて試験して得られるノルエチステロンの24時間後の水に対する放出率が30%以上になるようにノルエチステロンを溶解させてなる、請求の範囲第1項に記載の経皮吸収貼付剤。

(試験条件)

試験液：水 900 ml

試験液温度：32.0 ± 0.5℃

シリンダー下端と容器底内面との間の距離：25 ± 2 mm

シリンダー回転数：50 rpm

(2) 引用文献

文献1：JP, 11-1441, A (久光製薬株式会社)

6. 1月. 1999 (06. 01. 99)

(3) 見解書の概要

審査官殿は上記文献1を引用されて、「文献1には、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂、及びヘキシレングリコールを含有して成る経皮吸収製剤について記載されており、ノルエチステロンを0.5～10重量%含有させることも記載されている(請求項9)。そして、かかる製剤が薬物の溶解性及び皮膚透過性を良好にし、予定量の薬剤を正確且つ確実に患者に適用することができるものであること([0001])、エストラジオールを0.1～5重量%含有させること(請求項8)、共重合体10～30重量%、軟化剤10～60重量%、粘着付与樹脂20～60重量%含有させること(請求項3)、放出試験方法及びその結果についても記載されている。

そうすると、請求の範囲1～5に記載された発明は、新規性を有しない。」旨ご指摘になりました(指摘事項1)。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

また、同じく文献 1 を引用されて、「文献 1 にはノルエチステロンを使用した実施例は具体的に記載されていないが、酢酸ノルエチステロンを使用した実施例が記載されていることから、酢酸ノルエチステロンに代えてノルエチステロンを使用してみることは、当業者が容易に想到することである。そして、ヘキシレングリコールを使用する文献 1 において酢酸ノルエチステロンに代えてノルエチステロンを用いても、薬物の溶解性及び皮膚透過性を良好にし、予定量の薬剤を正確且つ確実に患者に適用することができるという効果は達成されるものと認められ、有効成分の置換により当業者の予測を越える効果を奏するものとは認められない。

したがって、請求の範囲 1 - 5 に記載された発明は、進歩性を有しない。」旨で指摘になりました（指摘事項 2）。

（４）文献 1 に記載されている事項と本件発明との対比

（４－１）指摘事項 1 について

本願発明は、特定量のノルエチステロンを含有させる点に特徴を有する経皮吸収貼付剤に関する発明で、「低い薬物濃度で高い皮膚透過性という効果を有し、また、黄体ホルモンをエステル体、誘導体及び塩を含まないノルエチステロンとすることにより基剤への過剰な溶解を防止し且つ適切な透過性を有することができ、さらに、本発明の経皮吸収貼付剤は、予定量の黄体ホルモン及び卵胞ホルモンを従来の経皮吸収貼付剤より低い薬物含量で正確かつ確実に患者に適用することができる」という効果を奏する発明であります（本願明細書第 14 頁の産業上の利用可能性の項）。

これに対し、文献 1 は、ヘキシレングリコールを含んでなる点に特徴を有する経皮吸収用基剤及び該経皮吸収用基剤と薬物からなる経皮吸収製剤に関する発明で、「ヘキシレングリコールを使用することにより良好な凝集力、物性の安定化、さらに薬物の溶解性及び安定性、皮膚透過性を良好にした経皮吸収用基剤及びそれを用いた経皮吸収製剤を提供することができる」点に効果を奏する発明であります（文献 1 第 10 頁左欄「0049」の「発明の効果」の欄）。

従いまして、本願発明と文献 1 の発明は発明の構成及び効果を共に異にするものであり、当然のことながら発明の目的も異にするものでありますから、本願発

THIS PAGE BLANK (USPTO)

明は文献 1 により新規性を阻害されるものには該当しないであると本件出願人は確信いたしますが、当該見解書における上記審査官殿のご指摘に鑑み、以下に本願請求の範囲 1 ～ 5 について順を追って説明いたします。

補正後の本願請求の範囲 1 に記載の発明は、「スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤の基剤中に、ヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基剤成分に存在できる量のノルエチステロンを溶解させてなる経皮吸収貼付剤。」であり、ヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基剤成分に存在できる量のノルエチステロンを溶解させる、という点に特徴を有する発明であります。即ち、この発明は、本願発明者らが鋭意研究を行った結果、経皮吸収貼付剤におけるノルエチステロンは、基剤成分に溶解しているノルエチステロンの濃度が増加するに比例して放出性が増加するが、結晶析出に伴いノルエチステロンの放出性が低下するので、結晶の析出しない濃度で使用するのが好ましい（本願明細書第 3 頁下から 4 行目～最下行）、という知見を得、完成させるに至った発明であります。斯かる知見に基づいた、「ヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基剤成分に存在できる量のノルエチステロンを溶解させる」という本願請求の範囲 1 に記載の発明の発明思想については、文献 1 には何ら記載も示唆もありません。従って、補正後の本願請求の範囲 1 に記載の発明は文献 1 により新規性を阻害されるものには該当いたしません。

また、補正後の本願請求の範囲 2 に記載の発明は、米国薬局方放出試験法（USP）記載の回転シリンダー法により、一定の条件で試験して得られるノルエチステロンの 24 時間後の水に対する放出率が 30 % 以上になるようにノルエチステロンを溶解させる、という点に特徴を有する発明であります。請求の範囲 1 に従属する発明でありますから、必然的にこの場合のノルエチステロンの溶解量も、ヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基剤成分に存在できる量のノルエチステロンということになります。これに対し、文献 1 には、本願請求の範囲 2 に記載の放出試験法と同じ試験法が開示されており、且つ、酢酸ノルエチステロンを含む経皮吸収貼付製剤を同試験法で測定した試験結果も記載されておりますが、ノルエチステロン（フリー体）をヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基剤成分に存在できる量であって、且つ上記試験法により

THIS PAGE BLANK (USPTO)

試験して得られるノルエチステロンの2.4時間後の水に対する放出率が30%以上になるような量を溶解させるという発明思想は、文献1には何ら記載も示唆もありません。従って、補正後の本願請求の範囲2に記載の発明も文献1により新規性を阻害されるものには該当いたしません。

更に、本願請求の範囲3に記載の発明は、ノルエチステロンの溶解量が、基剤全量に対して2質量%以下である、という点に特徴を有する発明でありますから、必然的にこの場合のノルエチステロンの溶解量も、ヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基剤成分に存在できる量のノルエチステロン、又は、ヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基剤成分に存在できる量であって、且つ上記試験法により試験して得られるノルエチステロンの2.4時間後の水に対する放出率が30%以上になるような量ということになります。

一方、審査官殿は、「文献1には、スチレン-インプレースチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂、及びヘキシレングリコールを含有して成る経皮吸収製剤について記載されており、ノルエチステロンを0.5～10重量%含有させることも記載されている（請求項9）。」と指摘されておられます。

しかしながら、文献1の請求項9に記載されているのは、「ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン及びその誘導体の配合量が0.5～10重量%」という十把一絡げの記載あって、特にノルエチステロン（フリー体の）に限った場合にいかなる配合量が好適であるかについては当該請求項9はもとより文献1の何処にも全く開示がありません。況や、本願明細書の請求の範囲3に記載された「ノルエチステロンの溶解量が、基剤全量に対して2質量%以下である」という本願発明の特定の要件については、文献1には記載も示唆も全くありません。しかして、実際には、ノルエチステロンの溶解量（配合量）が文献1の請求項9に記載されている0.5～10重量%の範囲に入るものの内、2%以下でないもの、例えば2.5%の場合には、本願明細書の試験例1及び試験例2の結果からも明らかなように、当該薬物を含んでなる製剤（貼付剤）は、25℃で6ヶ月間及び40℃で6ヶ月間保存後に結晶の析出が認められ、この結晶析出後の貼付剤について放出試験を行ったところ。2.4時間後のノルエチステロンの放出率は、ノルエチス

THIS PAGE BLANK (USPTO)

テロンの溶解量（配合量）が２％の場合には５０％以上となるのに対し、３０％以下と低く、実用に供し得ないのであります。

してみれば、「ノルエチステロンの溶解量が、基剤全量に対して２質量％以下である経皮吸収貼付剤。」という発明は、文献１には開示されているとは言えず、況や、請求の範囲１又は２の従属項であり、更に上記特徴を有する本願請求の範囲３に記載された発明が、文献１に開示されているとは到底考えられず、本願請求の範囲３に記載の発明も文献１により新規性を阻害されるものでは決してないと本件出願人は確信いたします。

そしてまた、本願請求の範囲４及び５に記載の発明は、何れもこれら請求の範囲１～３に従属する発明でありますので、請求の範囲１～３が何れも新規性を有する発明である以上、これらの従属項である請求の範囲４及び５も必然的に新規性を有する発明であります。

（４－２）指摘事項２について

審査官殿は、「文献１にはノルエチステロンを使用した実施例は具体的に記載されていないが、酢酸ノルエチステロンを使用した実施例が記載されていることから、酢酸ノルエチステロンに代えてノルエチステロンを使用してみることは、当業者が容易に想到することである。」と指摘されておられます。

しかしながら、文献１においてノルエチステロンを使用した実施例が具体的に記載されていないということは、取りも直さず、ノルエチステロンに比べて酢酸ノルエチステロンの方が使用し易い、或いは、酢酸ノルエチステロンを使用の方が有利、若しくはより効果的である言うことであります。してみれば、酢酸ノルエチステロンに代えてノルエチステロン（フリー体）を使用するためにはそれなりのメリットがなければならず、従って、どのような使い方をすれば、むしろ塩よりもフリー体の方がよいのかということが判らなければ、敢えて塩をフリー体に切り替えたりはしないと考えます。ところが、文献１にはそのようなノルエチステロンの好ましい使用法については何ら記載も示唆もなされてはおらず、況や、本願請求の範囲１～３に記載の如き構成を示唆するような記載は、文献１の何処にも全く記載がありません。一方、審査官殿は、「ヘキシレングリコールを使用する文献１において酢酸ノルエチステロンに代えてノルエチステロンを用い

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ても、薬物の溶解性及び皮膚透過性を良好にし、予定量の薬剤を正確且つ確実に患者に適用することができるという効果は達成されるものと認められ、有効成分の置換により当業者の予測を越える効果を奏するものとは認められない。」と指摘されておられますが、ヘキシレングリコールを使用する文献1において酢酸ノルエチステロンに代えてノルエチステロンを使用しても、その配合量が2%以下でなければ本願発明の効果（黄体ホルモンの放出率等）は期待できません。然るに、文献1には先に述べた如く、「ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン及びその誘導体の配合量が0.5～10重量%」という十把一絡げの記載があるだけであって、それ以上の記載は一切なく、斯かる記載からノルエチステロンの配合量が2%以下という本願請求の範囲3の構成が導き出せるとは到底考えられません。

なお、黄体ホルモンの放出試験に関して言えば、文献1の発明においても、ヘキシレングリコールを7%含有してなる文献1の実施例3の試験片では、24時間後の放出率が50%に達しており、ヘキシレングリコールを含有しない試験片やヘキシレングリコールを0.5%含有する試験片のそれが30%に届かないのと比べて良好な薬効成分の放出が得られています。これがヘキシレングリコールを特定量添加したことによる効果であることは、あらためて説明するまでもないと考えます。

これに対し、本願発明の方法によれば、特定量のノルエチステロン（実施例4では0.5%）を含有させるだけでヘキシレングリコールの不存在下でも、24時間後の黄体ホルモンの放出率が30%以上（実施例4では50%以上）と良好な放出が得られるのでありますから（ノルエチステロンが2.5%の場合、及びノルエチステロンの代わりに酢酸ノルエチステロンを0.5%使用した場合には何れも放出率が30%に達しないのに対して）、充分に当業者の予測を越える効果を奏していると本件出願人は確信いたします。

従って、請求の範囲1～5に記載された発明は、何れも進歩性を有する発明であると考えます。

（4－3）

以上のとおりでありますから、本件の補正後の請求の範囲に記載の発明はいず

THIS PAGE BLANK (USPTO)

れも新規性、進歩性及び産業上の利用可能性を有するものであります。

以 上

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Amendment (Under Article 34)

PA 554028

手 続 補 正 書

(法第11条の規定による補正)



特許庁審査官 今村玲英子 殿

1. 国際出願の表示 PCT/JPO0/04361

2. 出願人(代表者)

氏名(名称) 久光製薬株式会社
HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

あて名 〒841-0017
日本国佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga
841-0017 JAPAN

国籍 日本国 JAPAN

住所 日本国 JAPAN

3. 代理人

氏 名 (10266) 弁理士 佐伯 憲生
SAEKI Norio



あて名 〒103-0027
日本国東京都中央区日本橋三丁目15番2号
高愛ビル 9階
9th floor, Taka-ai Building, 15-2,
Nihonbashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-0027 JAPAN

4. 補正の対象 請求の範囲

5. 補正の内容

請求の範囲第15頁第1項の「ノルエチステロンを溶解して含有させたことを特徴とする」を「、ヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基

THIS PAGE BLANK (USPTO)

剤成分に存在できる量のノルエチステロンを溶解させてなる」に補正し、第2項を「米国薬局方放出試験法（U S P）記載の回転シリンダー法により、下記条件にて試験して得られるノルエチステロンの24時間後の水に対する放出率が30%以上になるようにノルエチステロンを溶解させてなる、請求の範囲第1項に記載の経皮吸収貼付剤。

（試験条件）

試験液：水 900 ml

試験液温度：32.0 ± 0.5℃

シリンダー下端と容器底内面との間の距離：25 ± 2 mm

シリンダー回転数：50 rpm」

に補正する。

6. 添付書類の目録

請求の範囲第15頁

THIS PAGE BLANK (USPTO)

請 求 の 範 囲

1. (補正後) スチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤の基剤中に、ヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基剤成分に存在できる量のノルエチステロンを溶解させてなる経皮吸収貼付剤。

2. (補正後) 米国薬局方放出試験法 (U S P) 記載の回転シリンダー法により、下記条件にて試験して得られるノルエチステロンの24時間後の水に対する放出率が30%以上になるようにノルエチステロンを溶解させてなる、請求の範囲第1項に記載の経皮吸収貼付剤。

(試験条件)

試験液：水 900 ml

試験液温度：32.0 ± 0.5 °C

シリンダー下端と容器底内面との間の距離：25 ± 2 mm

シリンダー回転数：50 rpm

3. ノルエチステロンの溶解量が、基剤全量に対して2質量%以下である請求の範囲第1項又は第2項に記載の経皮吸収貼付剤。

4. さらに、エストラジオールを基剤全量に対して2質量%以下含有してなる請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の経皮吸収貼付剤。

5. スチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤が、基剤全量に対しスチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体が10～30質量%、軟化剤が10～60質量%、粘着付与樹脂が20～60質量%である請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の経皮吸収貼付剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

出願人代理人 佐伯 憲生 あて名 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目15番2号 高愛ビル9階 たくみ特許事務所	殿
---	---



PCT見解書

(法第13条)
(PCT規則66)

発送日
(日.月.年)

05.12.00

出願人又は代理人 の書類記号 JA334028	応答期間 上記発送日から 2 月以内
国際出願番号 PCT/JPO0/04361	国際出願日 (日.月.年) 30.06.00
	優先日 (日.月.年) 01.07.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K31/57, 9/70, 47/32	
出願人 (氏名又は名称) 久光製薬株式会社	

- これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
- この見解書は、次の内容を含む。
 - ☒ 見解の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☒ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見
- 出願人は、この見解書に応答することが求められる。
いつ? 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合にに限られることに注意されたい。
どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。
なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。
応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
- 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 01.11.01 である。

名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲 英 子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 8517
--	---	---------

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条(PCT規則66.2(a)(ii))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-5	無
進歩性(IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-5	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-5	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

文献1: JP, 11-1441, A (久光製薬株式会社)
6. 1月. 1999 (06. 01. 99)

文献1には、スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂、及びヘキシレングリコールを含有して成る経皮吸収製剤について記載されており、ノルエチステロンを0.5~10重量%含有させることも記載されている(請求項9)。そして、かかる製剤が薬物の溶解性及び皮膚透過性を良好にし、予定量の薬剤を正確且つ確実に患者に適用することができるものであること([0001])、エストラジオールを0.1~5重量%含有させること(請求項8)、共重合体10~30重量%、軟化剤10~60重量%、粘着付与樹脂20~60重量%含有させること(請求項3)、放出試験方法及びその結果についても記載されている。

そうすると、請求の範囲1-5に記載された発明は、新規性を有しない。

文献1にはノルエチステロンを使用した実施例は具体的に記載されていないが、酢酸ノルエチステロンを使用した実施例が記載されていることから、酢酸ノルエチステロンに代えてノルエチステロンを使用してみることは、当業者が容易に想到することである。そして、ヘキシレングリコールを使用する文献1において酢酸ノルエチステロンに代えてノルエチステロンを用いても、薬物の溶解性及び皮膚透過性を良好にし、予定量の薬剤を正確且つ確実に患者に適用することができるという効果は達成されるものと認められ、有効成分の置換により当業者の予測を越える効果を奏するものとは認められない。

したがって、請求の範囲1-5に記載された発明は、進歩性を有しない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書(PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
JP, 2000-119195, A[EX]	25. 04. 00	14. 10. 98	

2. 書面による開示以外の開示(PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

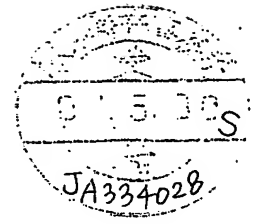
THIS PAGE BLANK (USPTO)

7-1

2E BLANK (USPTO)

特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）



出願人代理人

佐伯 憲生

殿

あて名

〒 103-0027
東京都中央区日本橋3丁目15番2号
高愛ビル9階 たくみ特許事務所

PCT

国際予備審査報告の送付の通知書

(法施行規則第57条)
〔PCT規則71.1〕

発送日
(日.月.年)

29.05.01

出願人又は代理人
の書類記号

JA334028

重要な通知

国際出願番号

PCT/JPO0/04361

国際出願日

(日.月.年) 30.06.00

優先日

(日.月.年) 01.07.99

出願人（氏名又は名称）

久光製薬株式会社

1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。
2. 国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。
3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備審査報告（付属書類を除く）の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。
4. 注 意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に（官庁によってはもっと遅く）所定の手続（翻訳文の提出及び国内手数料の支払い）をしなければならない（PCT39条（1））（様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照）。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。

この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第Ⅱ巻を参照すること。

名称及びあて名

日本国特許庁（IPEA/JP）
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員

特 許 庁 長 官

4 C

8 5 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

注 意

1. 文献の写しの請求について

国際予備審査報告に記載された文献であって国際調査報告に記載されていない文献の複写

特許庁にこれらの引用文献の写しを請求することができますが、日本特許情報機構でもこれらの引用文献の複写物を販売しています。日本特許情報機構に引用文献の複写物を請求する場合は下記の点に注意してください。

〔申込方法〕

(1) 特許（実用新案・意匠）公報については、下記の点を明記してください。

○特許・実用新案及び意匠の種類

○出願公告又は出願公開の年次及び番号（又は特許番号、登録番号）

○必要部数

(2) 公報以外の文献の場合は、下記の点に注意してください。

○国際予備審査報告の写しを添付してください（返却します）。

〔申込み及び照会先〕

〒135-0016 東京都江東区東陽4-1-7 佐藤ビル

財団法人 日本特許情報機構 情報処理部業務課

TEL. 03-3508-2313

注) 特許庁に対して文献の写しの請求をすることができる期間は、国際出願日から7年です。

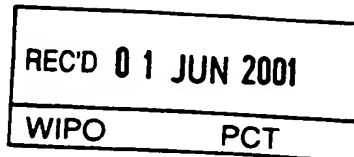
- ### 2. 各選択官庁に対し、国際出願の写し（既に国際事務局から送達されている場合は除く）及びその所定の翻訳文を提出し、国内手数料を支払うことが必要となります。その期限については各国ごとに異なりますので注意してください。（条約第22条、第39条及び第64条(2)(a)(i)参照）

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 JA334028	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04361	国際出願日 (日.月.年) 30.06.00	優先日 (日.月.年) 01.07.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K31/57, 9/70, 47/32		
出願人 (氏名又は名称) 久光製薬株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で 1 ページである。

- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
I ☒ 国際予備審査報告の基礎
II ☐ 優先権
III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
IV ☐ 発明の単一性の欠如
V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
VI ☐ ある種の引用文献
VII ☐ 国際出願の不備
VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 17.10.00	国際予備審査報告を作成した日 21.05.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今 村 玲 英 子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4 C 8 5 1 7

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-14 ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 3-5 項、 出願時に提出されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 請求の範囲 第 1, 2 項、 18.01.01 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 図面 第 1-3 ページ/図、 出願時に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	1-5	有
請求の範囲		無

進歩性(I S)

請求の範囲	1-5	有
請求の範囲		無

産業上の利用可能性(I A)

請求の範囲	1-5	有
請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: J P, 11-1441, A (久光製薬株式会社)
6. 1月. 1999 (06. 01. 99)

請求の範囲1-5に記載された発明は、「ヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基剤成分に存在できる量のノルエチステロンを溶解させてなる」との要件により特定されたものであり、「エステル体、誘導体及び塩を含まないノルエチステロンを配合することにより、基剤への過剰な溶解を防止し且つ適切な透過性を有することができる」等の効果を奏するものである。

一方、文献1には、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂、及びヘキシレングリコールを含有して成る経皮吸収剤について記載されており、ノルエチステロン等の黄体ホルモンを0.5~10重量%含有させることも記載されている(請求項9)。しかしながら、文献1は、ヘキシレングリコールを含有させることにより、薬物の溶解性及び皮膚透過性を良好にし、予定量の薬剤を正確且つ確実に患者に適用することができるものであり([0001])、ヘキシレングリコール不存在下でノルエチステロンを用いることについては、記載も示唆もしていない。

してみると、請求の範囲1-5に記載された発明は、新規性、進歩性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

請 求 の 範 囲

1. (補正後) スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤の基剤中に、ヘキシレングリコール不存在下でも結晶の析出なしに基剤成分に存在できる量のノルエチステロンを溶解させてなる経皮吸収貼付剤。

2. (補正後) 米国薬局方放出試験法 (U S P) 記載の回転シリンダー法により、下記条件にて試験して得られるノルエチステロンの 24 時間後の水に対する放出率が 30 % 以上になるようにノルエチステロンを溶解させてなる、請求の範囲第 1 項に記載の経皮吸収貼付剤。

(試験条件)

試験液：水 900 ml

試験液温度：32.0 ± 0.5℃

シリンダー下端と容器底内面との間の距離：25 ± 2 mm

シリンダー回転数：50 rpm

3. ノルエチステロンの溶解量が、基剤全量に対して 2 質量 % 以下である請求の範囲第 1 項又は第 2 項に記載の経皮吸収貼付剤。

4. さらに、エストラジオールを基剤全量に対して 2 質量 % 以下含有してなる請求の範囲第 1 項～第 3 項のいずれかに記載の経皮吸収貼付剤。

5. スチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤が、基剤全量に対しスチレンーイソブレンースチレンブロック共重合体が 10 ～ 30 質量 %、軟化剤が 10 ～ 60 質量 %、粘着付与樹脂が 20 ～ 60 質量 % である請求の範囲第 1 項～第 4 項のいずれかに記載の経皮吸収貼付剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際調査機関）

出願人代理人

佐伯 憲生

あて名

〒103-0027

東京都中央区日本橋3丁目15番2号 高愛ビル9階 たくみ特許事務所



殿

P C T

調査用写しの受理通知書

（法施行規則第39条）
〔PCT規則25.1〕

PCT/JP00/04361

SA202

発送日（日．月．年）

11.07.00

出願人又は代理人

の書類記号

JA334028

重 要 な 通 知

国際出願番号

PCT/JP00/04361

国際出願日（日．月．年）

30.06.00

優先日（日．月．年）

01.07.99

出願人（氏名又は名称）

久光製薬株式会社

1. 国際調査機関と受理官庁が同一の機関でない場合、

国際出願の調査用写しを国際調査機関が下記の日に受理したので通知する。

国際調査機関と受理官庁が同一の機関である場合、

国際出願の調査用写しを下記の日に受理したので通知する。

11日07月00年（受理の日）

2. ☐ 調査用写しには、コンピューター読取りが可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が添付されている。

3. 国際調査報告の作成期間

国際調査報告の作成期間は、上記受理の日から3箇月の期間又は優先日から9箇月の期間のいずれか遅く満了する期間である。

4. この通知書の写しは、国際事務局及び上記1の第1文が適用される場合には受理官庁に送付した。

名称及びあて名

日本国特許庁（ISA/JP）

郵便番号 100-8915 TEL 03-3592-1308

日本国東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

様式PCT/ISA/202（1998年7月）

権限のある職員

特 許 庁 長 官

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁 (国際調査機関)

出願人代理人

佐伯 憲生

殿

あて名

〒 103-0027

東京都中央区日本橋3丁目15番2号
高愛ビル9階 たくみ特許事務所

PCT

国際調査報告又は国際調査報告を作成しない旨
の決定の送付の通知書

(法施行規則第41条)
[PCT規則44.1]

発送日
(日.月.年)

03.10.00

出願人又は代理人

の書類記号 JA334028

今後の手続きについては、下記1及び4を参照。

国際出願番号

PCT/JPO0/04361

国際出願日

(日.月.年) 30.06.00

出願人 (氏名又は名称)

久光製薬株式会社

1. ☒ 国際調査報告が作成されたこと、及びこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。

PCT19条の規定に基づく補正書及び説明書の提出

出願人は、国際出願の請求の範囲を補正することができる (PCT規則46参照)。

いつ 補正書の提出期間は、通常国際調査報告の送付の日から2月である。

詳細については添付用紙の備考を参照すること。

どこへ 直接次の場所へ

The International Bureau of WIPO

34, chemin des Colombettes

1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

詳細な手続については、添付用紙の備考を参照すること。

2. ☐ 国際調査報告が作成されないこと、及び法第8条第2項 (PCT17条(2)(a)) の規定による国際調査報告を作成しない旨の決定をこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。

3. ☐ 法施行規則第44条 (PCT規則40.2) に規定する追加手数料の納付に対する異議の申立てに関して、出願人に下記の点を通知する。

☐ 異議の申立てと当該異議についての決定を、その異議の申し立てと当該異議についての決定の両方を指定官庁へ送付することを求める出願人の請求とともに、国際事務局へ送付した。

☐ 当該異議についての決定は、まだ行われていない。決定されしだい出願人に通知する。

4. 今後の手続: 出願人は次の点に注意すること。

優先日から18月経過後、国際出願は国際事務局によりすみやかに国際公開される。出願人が公開の延期を望むときは、国際出願又は優先権の主張の取下げの通知がPCT規則90の2.1及び90の2.3にそれぞれ規定されているように、国際公開の事務的な準備が完了する前に国際事務局に到達しなければならない。

出願人が優先日から30月まで (官庁によってはもっと遅く) 国内段階の開始を延期することを望むときは、優先日から19月以内に、国際予備審査の請求書が提出されなければならない。

国際予備審査の請求書若しくは、後にする選択により優先日から19箇月以内に選択しなかった又は第II章に拘束されないため選択できなかったすべての指定官庁に対しては優先日から20月以内に、国内段階の開始のための所定手続を取らなければならない。

名称及びあて名

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員

特 許 庁 長 官

4 C

8 5 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

注 意

1. 国際調査報告の発送日から起算する条約第19条(1)及び規則46.1に従う国際事務局への補正期間に注意してください。
2. 条約22条(2)に規定する期間に注意してください。

3. 文献の写しの請求について

国際調査報告に記載した文献の複写

特許庁にこれらの引用文献の写しを請求することもできますが、日本特許情報機構でもこれらの引用文献の複写物を販売しています。日本特許情報機構に引用文献の複写物を請求する場合は下記の点に注意してください。

〔申込方法〕

(1) 特許(実用新案・意匠)公報については、下記の点を明記してください。

- 特許・実用新案及び意匠の種類
- 出願公告又は出願公開の年次及び番号(又は特許番号、登録番号)
- 必要部数

(2) 公報以外の文献の場合は、下記の点に注意してください。

- 国際調査報告の写しを添付してください(返却します)。

〔申込み及び照会先〕

〒135 東京都江東区東陽4-1-7 佐藤ダイヤビル
財団法人 日本特許情報機構 サービス課
TEL 03-5690-3900

注意 特許庁に対して文献の写しの請求をすることができる期間は、国際出願日から7年です。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

様式PCT/ISA/220の備考

この備考は、PCT 19条の規定に基づく補正書の提出に関する基本的な指示を与えるためのものである。この備考は特許協力条約並びにこの条約に基づく規則及び実施細則の規定に基づいている。この備考とそれらの規定とが相違する場合には、後者が適用される。詳細な情報については、WIPOの出版物であるPCT出願人の手引も参照すること。

PCT 19条の規定に基づく補正書の提出に関する指示

出願人は、国際調査報告を受領した後、国際出願の請求の範囲を補正する機会が一回ある。しかし、国際出願のすべての部分（請求の範囲、明細書及び図面）が、国際予備審査の手続においても補正できるもので、例えば出願人が仮保護のために補正書を公開することを希望する場合又は国際公開前に請求の範囲を補正する別の理由がある場合を除き、通常PCT 19条の規定に基づく補正書を提出する必要はないことを強調しておく。さらに、仮保護は一部の国のみで与えられるだけであることも強調しておく。

補正の対象となるもの

PCT 19条の規定により請求の範囲のみ補正することができる。

国際段階においてPCT 34条の規定に基づく国際予備審査の手続において請求の範囲を（更に）補正することができる。

明細書及び図面は、PCT 34条の規定に基づく国際予備審査の手続においてのみ補正することができる。

国内段階に移行する際、PCT 28条（又はPCT 41条）の規定により、国際出願のすべての部分を補正することができる。

いつ

国際調査報告の送付の日から2月又は優先日から16月の内どちらか遅く満了するほうの期間内。しかし、その期間の満了後であっても国際公開の技術的な準備の完了前に国際事務局が補正を受領した場合には、その補正書は、期間内に受理されたものとみなすことを強調しておく（PCT規則46.1）。

補正書を提出すべきところ

補正書は、国際事務局のみに提出でき、受理官庁又は国際調査機関には提出してはいけない（PCT規則46.2）。国際予備審査の請求書を提出した／する場合については、以下を参照すること。

どのように

1以上の請求の範囲の削除、1以上の新たな請求の範囲の追加、又は1以上の請求の範囲の記載の補正による。

差替え用紙は、補正の結果、出願当初の用紙と相違する請求の範囲の各用紙毎に提出する。

差替え用紙に記載されているすべての請求の範囲には、アラビア数字を付さなければならない。請求の範囲を削除する場合、その他の請求の範囲の番号を付け直す必要はない。請求の範囲の番号を付け直す場合には、連続番号で付け直すなければならない（PCT実施細則第205号(b)）。

補正は国際公開の言語で行う。

補正書にどのような書類を添付しなければならないか

書簡（PCT実施細則第205号(b)）

補正書には書簡を添付しなければならない。

書簡は国際出願及び補正された請求の範囲とともに公開されることはない。これを「PCT 19条(1)に規定する説明書」と混同してはならない（「PCT 19条(1)に規定する説明書」については、以下を参照）。

書簡は、英語又は仏語を選択しなければならない。ただし、国際出願の言語が英語の場合、書簡は英語で、仏語の場合、書簡は仏語で記載しなければならない。

書簡には、出願時の請求の範囲と補正された請求の範囲との相違について表示しなければならない。特に、国際出願に記載した各請求の範囲との関連で次の表示（2以上の請求の範囲についての同一の表示する場合は、まとめることができる。）をしなければならない。

- (i) この請求の範囲は変更しない。
- (ii) この請求の範囲は削除する。
- (iii) この請求の範囲は追加である。
- (iv) この請求の範囲は出願時の1以上の請求の範囲と差し替える。
- (v) この請求の範囲は出願時の請求の範囲の分割の結果である。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

次に、添付する書簡中での、補正についての説明の例を示す。

1. [請求の範囲の一部の補正によって請求の範囲の項数が 48 から 51 になった場合] :
“請求の範囲 1-29、31、32、34、35、37-48 項は、同じ番号のもとに補正された請求の範囲と置き換えられた。請求の範囲 30、33 及び 36 項は変更なし。新たに請求の範囲 49-51 項が追加された。”
2. [請求の範囲の全部の補正によって請求の範囲の項数が 15 から 11 になった場合] :
“請求の範囲 1-15 項は、補正された請求の範囲 1-11 項に置き換えられた。”
3. [原請求の範囲の項数が 14 で、補正が一部の請求の範囲の削除と新たな請求の範囲の追加を含む場合] :
“請求の範囲 1-6 及び 14 項は変更なし。請求の範囲 7-13 は削除。新たに請求の範囲 15、16 及び 17 項を追加。” 又は
“請求の範囲 7-13 は削除。新たに請求の範囲 15、16 及び 17 項を追加。その他の全ての請求の範囲は変更なし。”
4. [各種の補正がある場合] :
“請求の範囲 1-10 項は変更なし。請求の範囲 11-13、18 及び 19 項は削除。請求の範囲 14、15 及び 16 項は補正された請求の範囲 14 項に置き換えられた。請求の範囲 17 項は補正された請求の範囲 15、16 及び 17 項に分割された。新たに請求の範囲 20 及び 21 項が追加された。”

“PCT 19 条(1)の規定に基づく説明書” (PCT 規則 46.4)

補正書には、補正並びにその補正が明細書及び図面に与える影響についての説明書を提出することができる (明細書及び図面は PCT 19 条(1)の規定に基づいては補正できない)。

説明書は、国際出願及び補正された請求の範囲とともに公開される。

説明書は、国際公開の言語で作成しなければならない。

説明書は、簡潔でなければならない、英語の場合又は英語に翻訳した場合に 500 語を越えてはならない。

説明書は、出願時の請求の範囲と補正された請求の範囲との相違を示す書簡と混同してはならない。説明書を、その書簡に代えることはできない。説明書は別紙で提出しなければならない、見出しを付すものとし、その見出しは“PCT 19 条(1)の規定に基づく説明書”の語句を用いることが望ましい。

説明書には、国際調査報告又は国際調査報告に列記された文献との関連性に関して、これらを誹謗する意見を記載してはならない。国際調査報告に列記された特定の請求の範囲に関連する文献についての言及は、当該請求の範囲の補正に関してのみ行うことができる。

国際予備審査の請求書が提出されている場合

PCT 19 条の規定に基づく補正書及び添付する説明書の提出の時に国際予備審査の請求書が既に提出されている場合には、出願人は、補正書 (及び説明書) を国際事務局に提出すると同時にその写し及び必要な場合、その翻訳文を国際予備審査機関にも提出することが望ましい (PCT 規則 55.3(a)、62.2 の第 1 文を参照)。詳細は国際予備審査請求書 (PCT/IPEA/401) の注意書参照。

国内段階に移行するための国際出願の翻訳に関して

国内段階に移行する際、PCT 19 条の規定に基づいて補正された請求の範囲の翻訳を出願時の請求の範囲の翻訳の代わりに又は追加して、指定官庁/選択官庁に提出しなければならないこともあるので、出願人は注意されたい。

指定官庁/選択官庁の詳細な要求については、PCT 出願人の手引きの第 II 巻を参照。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 JA334028	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/04361	国際出願日 (日.月.年) 30.06.00	優先日 (日.月.年) 01.07.99
出願人(氏名又は名称) 久光製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl¹ A61K31/57, 9/70, 47/32

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K31/57, 9/70, 47/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 11-1441, A (久光製薬株式会社) 06. 1月. 1999 (06. 01. 99) (特に、請求項1, 8, 9) & WO, 98/46267, A1 & EP, 976405, A1	I-5
PX	JP, 2000-119195, A (久光製薬株式会社) 25. 4月. 2000 (25. 04. 00) (ファミリーなし) (特に、請求項4, 8, 9)	1-5
A	US, 5, 580, 572, A (Laboratoires d'Hygiene et de	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 09. 00

国際調査報告の発送日

03.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

4C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Dietetique) 03. 12月. 1996 (03. 12. 96) & EP, 674901, A1 & JP, 7-330609, A JP, 9-315957, A (久光製薬株式会社) 09. 12月. 1997 (09. 12. 97) (ファミリーなし)	1-5

THIS PAGE BLANK (USPTO)